

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



TESE DE DOUTORADO

**IMPORTÂNCIA DA PRESSÃO DE COLONIZAÇÃO BACTERIANA E DA
PRESSÃO SELETIVA DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA AQUISIÇÃO DE
ISOLADOS DE *Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE EM UNIDADES
DE TERAPIA INTENSIVA**

ELIANE WÜRDIG ROESCH

Orientador: Prof. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Porto Alegre, 2017

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



TESE DE DOUTORADO

IMPORTÂNCIA DA PRESSÃO DE COLONIZAÇÃO BACTERIANA E DA
PRESSÃO SELETIVA DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA AQUISIÇÃO DE
ISOLADOS DE *Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE EM UNIDADES
DE TERAPIA INTENSIVA

ELIANE WÜRDIG ROESCH

Orientador: Prof. Ricardo de Souza Kuchenbecker

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

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Roesch, Eliane Würdig
Importância da pressão de colonização bacteriana e da pressão seletiva do uso de antimicrobianos na aquisição de isolados de *Acinetobacter baumannii* multirresistente em unidades de terapia intensiva / Eliane Würdig Roesch. -- 2017.
119 f.
Orientador: Ricardo de Souza Kuchenbecker.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Infecção hospitalar. 2. *Acinetobacter*. 3. Fatores de risco. I. Kuchenbecker, Ricardo de Souza, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Ana Maria Sandri

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Prof. Dr. Rodrigo Pires dos Santos

Hospital de clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Álvaro Vigo

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

À Universidade do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pela oportunidade de formação e aperfeiçoamento profissional.

Ao Prof. Ricardo Kuchenbecker, por todo seu conhecimento, atenção, dedicação, apoio e incentivo.

Ao Prof. José Miguel Dora, pelo seu imprescindível apoio.

Ao Luciano Selbach, pela sua amizade, dedicação e colaboração.

Aos meus familiares, Erica Roesch, Ana Cristina Roesch, Luiz Fernando Roesch, Diego Araujo e Giovanni Araujo, por todo amor, incentivo e apoio.

Aos colegas da Unidade de Microbiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Dr. Valério Aquino.

Aos colegas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Dr. Rodrigo Pires dos Santos e à Enf. Nádia Kuplich.

SUMÁRIO

Abreviaturas e siglas	8
Resumo	9
Abstract	12
1. APRESENTAÇÃO	15
2. INTRODUÇÃO	16
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1. Pressão de colonização	18
3.2. Pressão seletiva	24
3.3. Descrição da bactéria e características relacionadas à relevância clínica do gênero <i>Acinetobacter</i>	25
3.4. Mecanismos de resistência aos antimicrobianos	27
3.4.1. β -lactâmicos não carbapenêmicos	27
3.4.2. β -lactâmicos carbapenêmicos	28
3.4.3. Aminoglicosídeos	28
3.4.4. Quinolonas	29
3.5. Multirresistência e Pan-resistência em <i>Acinetobacter baumannii</i>	29
3.6. Epidemiologia das infecções causadas por <i>Acinetobacter baumannii</i>	30
3.6.1. Infecções comunitárias	30
3.6.2. Infecções em pacientes com trauma relacionado a conflitos	31
3.6.3. Infecções hospitalares	32
3.6.3.1. Epidemiologia molecular	33
3.6.3.2. Fatores de risco para aquisição	35
3.6.3.3. Caracterização de contexto epidemiológico endêmico e epidêmico	37
3.6.3.4. Culturas de vigilância	45
3.7. Mecanismos de transmissão	46
4. OBJETIVOS	47
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

6. ARTIGO nº 1	57
ARTIGO nº 2	87
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	111
8. ANEXOS	114
8.1. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa	114

Abreviaturas e siglas

ACMR – *Acinetobacter baumannii* multirresistente, resistente a carbapenêmicos

AFLP – Amplified Fragment Length Polymorphism Analysis

APACHE – Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation

CC1 – complexo clonal I

CC2 – complexo clonal II

CC3 – complexo clonal III

CCIH – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CTIs – Centros de Terapia Intensiva

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LPS – lipopolissacarídeo

MLST – Pasteur's Multilocus Sequence Typing

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina

PBPs – proteínas ligadoras de penicilina

PC – pressão de colonização

PFGE – Pulsed-field

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

UTIs – Unidades de Tratamento Intensivo

VRE – *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina

Resumo

Introdução: A pressão de colonização (PC) representa a estimativa da probabilidade de transmissão cruzada de microrganismos entre pacientes dentro de uma unidade ou hospital. Pouco se sabe sobre a influência das bactérias Gram negativas na pressão de colonização comparativamente às Gram positivas. Ainda assim, alguns estudos realizados com pacientes que adquiriram *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ACMR) em Centros de Terapia Intensiva (CTIs) demonstram a PC como fator de risco associado à aquisição desta bactéria. Além da PC e de outros fatores de risco tradicionais, como presença de comorbidades, procedimentos invasivos e antibioticoterapia prévia, a própria colonização por ACMR representa um fator de risco associado ao desenvolvimento de infecção. A identificação de pacientes portadores de ACMR pode servir tanto como marcador para o desenvolvimento de infecções clínicas subseqüentes como para identificar potenciais transmissores desta bactéria a outros pacientes. No entanto, a implantação de estratégias de vigilância sistemática ainda apresenta limitações como a baixa sensibilidade dos métodos de rastreamento e a determinação do melhor sítio anatômico a ser pesquisado.

Nosso estudo investigou o papel da PC e outros fatores preditores para aquisição de (ACMR) e também estimou a sensibilidade das culturas de rastreamento e a prevalência de ACMR entre pacientes adultos internados em Centros de Terapia Intensiva (CTI) com baixa endemicidade.

Métodos: Estudo realizado com os pacientes internados no CTI adulto de hospital universitário terciário, no período de junho de 2009 a maio de 2012. Para estimar a sensibilidade dos rastreamentos e prevalência de ACMR foi realizado estudo transversal incluindo todos os pacientes adultos consecutivos, admitidos no CTI durante o período, submetidos pelo menos, a um rastreamento semanal para ACMR. As amostras foram coletadas através de *swabs*, de pelo menos três sítios anatômicos: orofaringe, pele e região perianal. No caso de pacientes em ventilação mecânica, o sítio orofaringe era substituído pela aspiração de secreção traqueal e se houvesse ferida operatória e/ou cateter, era coletado um *swab* de ferida operatória e um *swab* do sítio de inserção do cateter. Para estimar a sensibilidade foram

selecionados os pacientes que, além de submetidos pelo menos a um rastreamento semanal, apresentaram uma cultura positiva para ACMR proveniente de amostra clínica recente, obtida até 10 dias antes ou até 7 dias depois da coleta dos *swabs* para rastreamento. Para investigar a PC e fatores preditores para aquisição de ACMR foi realizada coorte retrospectiva incluindo-se todos os pacientes adultos, maiores de 18 anos, consecutivamente admitidos no CTI durante o período, submetidos pelo menos a uma oportunidade de rastreamento semanal para pesquisa de ACMR durante o período da internação e sem diagnóstico prévio de colonização/infecção por ACMR no momento da admissão. Pacientes em que ACMR foi isolado nas primeiras 48 horas de internação ou com tempo de permanência no CTI igual ou inferior a 48 horas foram excluídos do estudo. Para este delineamento, considerada somente a primeira internação de cada paciente durante o período avaliado. A PC foi estimada em nível individual como a proporção mensal de pacientes-dia identificados como portadores de ACMR no CTI X 100 no mês em que ocorreu a aquisição de ACMR, óbito ou alta da unidade. Além da PC, fatores como a presença de comorbidades, idade, sexo, escore APACHE II, cirurgia, uso de cateter vascular central, sonda vesical de demora, ventilação mecânica, antibioticoterapia com carbapenêmicos e/ou quinolonas e tempo de permanência no CTI foram investigados como preditores durante a hospitalização mediante análise univariável e multivariável.

Resultados: Durante o período do estudo, 2561 pacientes foram admitidos no CTI e 1706 (66,6%) foram rastreados para pesquisa de ACMR. Foram realizados 14.638 rastreamentos ao total, dos quais 192 foram positivos (1,3%), identificados em 118 pacientes. A prevalência de pacientes colonizados ou infectados por ACMR no CTI foi de 9,5% (163/1706 pacientes), considerando isolados obtidos de amostras de rastreamento e amostras clínicas. A prevalência de pacientes colonizados ou infectados estimada somente por amostras de rastreamento foi de 6,9% (118/1706 pacientes) e a prevalência de pacientes colonizados foi 3,7% (64/1706 pacientes). Os sítios que apresentaram maior sensibilidade foram: aspirado traqueal (41,5%), orofaringe (40%) e ferida operatória (37,5%). A menor sensibilidade constatada foi

quanto ao sítio de inserção de cateter (14,5%). A sensibilidade total do método foi de 60%, considerando a abordagem de rastreamento de múltiplos sítios.

Entre os 1706 pacientes rastreados para pesquisa de ACMR e incluídos no estudo transversal, 1375 perfizeram os critérios de elegibilidade para o estudo de coorte. Destes, 75 (5,4%) adquiriram ACMR durante a internação no CTI. A densidade de incidência de ACMR no CTI variou entre zero a 10,6 casos/1000 pacientes-dia e os valores mensais da PC entre zero a 26,8%. Manifestações do trato digestivo (RR = 2,13; IC 1,22 – 3,69), diagnóstico de trauma e complicações relacionadas ao mesmo (RR = 2,39; IC 1,01 – 5,66) e a pressão de colonização (RR = 1,08; IC 1,06 – 1,10) foram identificados como fatores de risco independentes para aquisição de ACMR na análise multivariada.

Conclusões: Em nosso estudo, o método utilizado para realizar o rastreamento de portadores de ACMR no CTI apresentou baixa sensibilidade, o que deve certamente subestimar a real prevalência desta bactéria. A pressão de colonização por ACMR esteve associada a risco de aquisição da bactéria em pacientes adultos submetidos à terapia intensiva mesmo num contexto de baixos níveis endêmicos, mesmo considerando-se a presença de outros fatores de risco já tradicionalmente conhecidos.

Abstract

Introduction: Colonization pressure (CP) can represent an estimation of the probability of cross-transmission of a particular organism within a defined hospital unit or hospital. Few studies have assessed the role of gram-negative bacteria risk of acquisition in CP in comparison to the gram-positive. Some of these studies that are performed on patients who acquired *Acinetobacter baumannii* multiresistant (MRAB) in intensive care units, have showed that CP is associated at risk to acquire this bacteria. Besides CP and others traditional risk factors like comorbidities, invasive procedures and therapy with antibiotic, colonization by MRAB can be a risk factor to develop an infection. Establishing infection control measures to limit the cross-transmission is recommended when a MRAB carriage is identified and thus reduces the risk of development of clinical infections. The implementation of a screening surveillance policy to MRAB has some limitations including the low sensitivity of the method and the best anatomic site to be screened.

The aim of this study is to evaluate the role of CP and other risk factors in the acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii* (MRAB), estimate the sensitivity of surveillance cultures and estimate the prevalence of MRAB in adult patients admitted at intensive care unit (ICU) with low endemic levels of the bacteria.

Methods: This study was conducted in the ICU at a tertiary hospital from June 2009 to May 2012. A cross-sectional study conducted to estimate the sensitivity of surveillance cultures and the prevalence of MRAB. We included all consecutive adult patients admitted to ICU, who had at least 1 weekly surveillance cultures performed during their ICU stay. The samples were collected by swabs at least 3 body sites: pharynx, skin and rectum. In case of mechanical ventilation tracheal aspiration was collected instead of pharynx site. If patient had a surgery wound and/or catheter, a swab of surgical wound and insertion catheter site would be collected. Bacterial cultures of clinical specimens were performed by medical criteria. Patients whom MRAB isolated from a clinical specimen in the preceding 10 days or 7 days after performing surveillance cultures were selected to estimate the sensitivity of surveillance cultures. A retrospective cohort study was conducted to evaluate the role of CP and others risk factors in the acquisition of MRAB. We included all consecutive

adult patients admitted to ICU without previous diagnosis of MRAB colonization/infection, who had at least 1 weekly surveillance cultures performed during their stay at ICU. Patients who stayed in the ICU for less than 48 hours, as well as those in whom MRAB was detected within the first 48 hours in the unit, were excluded from the cohort. Only the first ICU admission per patient was included in the analysis. CP was estimated individually as a monthly proportion of the number of patient-days positive to MRAB in ICU X100 in the month of MRAB acquisition, death or discharge. Multivariate analysis to determine risk factors for the MRAB acquisition was performed including additional variables such as patients' demographic data, comorbidities, APACHE II score, performance of surgery, duration of ICU admission, quinolones or carbapenems antibiotic exposure and the use of mechanical ventilation, arterial/central venous catheter and/or urinary catheter.

Results: During the study period, 2,561 patients were admitted to ICU and 1706 (66,6%) were screened to MRAB. A total of 14,638 surveillance cultures were performed, 192 were positive (1.3%) of 118 patients. The true prevalence of MRAB colonized or infected patients in ICU was 9.5% (163/1706 patients), while the prevalence estimated by the surveillance cultures was 6.9% (118/1706 patients). The most sensitivity site was tracheal aspirate (41.5%), pharynx (40%) and surgery wound (37.5%). The less sensitivity was obtained by a swab at the catheter insertion site (14.5%). The overall sensitivity of multisite surveillance approach was 60%. Out of the 1706 patients screened to surveillance cultures and included in a cross-sectional study, 1375 met inclusion criteria for the cohort study. Of which, 75 (5.45%) acquired MRAB during ICU stay. The incident rates of MRAB ranged from 0 to 10.6 cases/1000 patient-days. CP ranged from 0 to 26.8%. Trauma (RR = 2.39; IC 1.01 – 5.66), gastrointestinal diseases (RR = 2.13; IC 1.22 – 3.69) and the CP (RR = 1.08; IC 1.06 – 1.10) were identified as independent risk factors for acquisition of MRAD at multivariate analysis.

Conclusion: In our study, surveillance cultures to screening MRAB carriages showed low sensitivity. Thus, the true prevalence of MRAB in ICU may be underestimated. The CP was associated to the risk of acquisition of MRAB by the patients admitted to

ICU despite the low endemic levels and other risk traditional factors included in the multivariate analysis.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na apresentação de doutorado intitulada “Importância da pressão de colonização bacteriana e da pressão seletiva do uso de antimicrobianos na aquisição de isolados de *Acinetobacter baumannii* multirresistente em Unidades de Terapia Intensiva”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 24 de julho de 2017.

2. INTRODUÇÃO

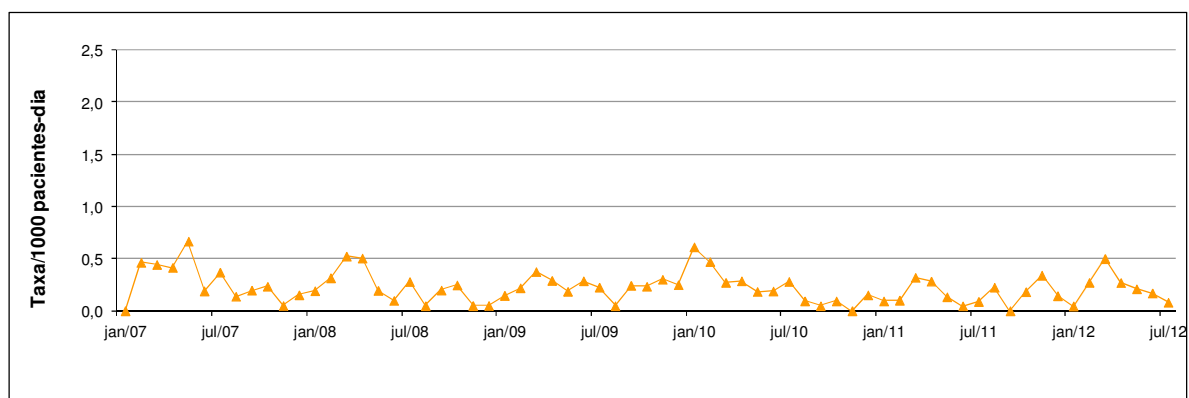
As infecções hospitalares apresentam distribuição mundial. Nas últimas décadas, a frequência das infecções hospitalares associadas a patógenos resistentes aos antimicrobianos aumentou substancialmente (Allegranzi *et al*, 2010). Destas, predominam aquelas causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA), *Enterococcus sp.* resistente a vancomicina (VRE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* produtoras de β -lactamases e *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (ACMR) (Rosenthal *et al*, 2010; Rosenthal *et al*, 2012).

Alguns dos fatores que tornam o paciente hospitalizado suscetível à aquisição de infecção estão ligados às características e necessidades de cuidados do próprio paciente, como a presença de comorbidades, a necessidade de procedimentos invasivos, antibioticoterapia e permanência hospitalar prolongada, notadamente em centros de terapia intensiva (CTIs). Outros fatores de risco incluem a falta de adesão a medidas de precaução e controle de infecções, a prevalência das cepas bacterianas na microbiota hospitalar e a contaminação ambiental, já que muitos dos patógenos hospitalares relevantes mantêm-se viáveis, mesmo em superfícies secas (Cardo & Simone, 2005; Kramer, Schwebke & Kampf, 2006).

Após a introdução de um patógeno resistente no ambiente hospitalar, a erradicação completa nem sempre é possível, frequentemente resultando em níveis endêmicos do microrganismo. No início de 2007, em Porto Alegre, vários hospitais notificaram ao órgão de saúde responsável (Vigilância Sanitária, Secretaria Municipal de Saúde) casos de infecção por *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenêmicos, o que caracterizou o começo de um surto de infecção hospitalar por este microrganismo. Entre julho de 2007 a junho de 2008, em 12 hospitais da rede pública da cidade (10 hospitais clínico/cirúrgicos e 2 hospitais de trauma), as taxas de infecção (número de casos notificados pelo número total de pacientes-dia em cada instituição durante o período) variaram substancialmente, entre 0,4 a 9,0 casos/1000 pacientes-dia (Martins *et al*, 2012).

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), o primeiro registro de ACMR ocorreu em fevereiro de 2007, ocasião em que a taxa de infecção correspondente a este microrganismo foi de 0,5 casos/1000 pacientes-dia, atingindo, em maio de 2007, 0,7 casos/1000 pacientes-dia. Em junho do mesmo ano, a taxa caiu para 0,2 casos/1000 pacientes-dia e desde então, o ACMR manteve-se na microbiota do hospital, apresentando sazonalidade relacionada aos meses mais quentes, com maior umidade relativa do ar (Gráfico 1). O HCPA é o hospital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com 864 leitos, dois quais 64 leitos situados em CTIs destinados a adultos.

Gráfico 1 – Densidade de incidência dos casos de *Acinetobacter baumannii* multirresistente/1000 pacientes-dia no HCPA, de janeiro de 2007 a julho de 2012 (x1000 pacientes-dia)



Fonte: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, HCPA

As recomendações de medidas de precaução e controle para pacientes portadores de ACMR foram as mesmas estabelecidas para outros pacientes portadores de germes multirresistentes (Kuplich *et al*, 2011). Em maio de 2009, por determinação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HCPA, além das medidas de prevenção e controle vigentes, foi implantada a pesquisa de rastreamento para ACMR. Até junho de 2012, culturas de amostras provenientes de diferentes sítios anatômicos foram realizadas sistematicamente, com periodicidade semanal, nos pacientes admitidos em CTIs adulto com a finalidade de detectar cepas de ACMR. Esta política de rastreamento representou oportunidade para a avaliação

da sua efetividade assim como a avaliação do impacto da pressão de colonização representada pelos casos de ACMR e da pressão de seleção relacionada ao uso de antimicrobianos, resultando no projeto de pesquisa da presente tese.

Tanto a associação da prevalência de cepas de ACMR com a aquisição deste microrganismo em unidades hospitalares quanto a relevância das pesquisas de rastreamento desta bactéria na prática assistencial ainda não estão bem estabelecidas na literatura médica. Aprimorar o entendimento da dinâmica de aquisição e disseminação de um patógeno no ambiente hospitalar contribui para implantação adequada das medidas de controle de infecção.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Pressão de colonização

As medidas clássicas de prevenção e controle de infecção relacionada à assistência à saúde objetivam interferir em algum ponto da sequência de eventos que consistem na transmissão de microrganismos entre dois pacientes, a chamada transmissão cruzada. Essa sequência compreende: a) contato entre o profissional de saúde e o paciente colonizado e/ou infectado, b) contaminação temporária das mãos deste profissional por determinada bactéria; c) transmissão dessa bactéria a outro paciente não colonizado ou infectado, enquanto as mãos do profissional ainda estiverem contaminadas. Cada um desses eventos ocorre com certa frequência ou probabilidade e o resultado final é o risco de transmissão do microrganismo, a chamada transmissão cruzada. Porém, nesta sequência de eventos, também é necessário contabilizar a probabilidade de ocorrência do contato entre o profissional de saúde e o paciente colonizado e/ou infectado, tornando-o, dessa maneira, um potencial vetor da transmissão cruzada. Neste contexto, proporção de pacientes colonizados e/ou infectados presentes na unidade interfere nessa probabilidade, caracterizando o conceito cunhado por Bonten de “pressão de colonização” (Bonten, 2012; Bonten *et al*, 1998).

A pressão de colonização compreende a proporção de pacientes colonizados e/ou infectados por determinado microrganismo (prevalência) em uma área

geograficamente estabelecida dentro do hospital, como uma unidade de internação, por exemplo, durante um período específico de tempo. Tal prevalência, além de representar maior ou menor probabilidade de transmissão cruzada de bactérias dentro da unidade, pode ser utilizada como uma métrica que possibilita estimar a quantidade de bactérias (“carga de bactérias”) em uma unidade hospitalar. Permite a avaliação empírica do papel representado pela concentração de isolados de bactérias como fator determinante na aquisição de bactérias multirresistentes incluindo a transmissão cruzada no contexto em que este processo é claramente multifatorial (Ajao *et al*, 2011; Bonten, 2012).

O primeiro estudo que caracterizou empiricamente a influência da “pressão de colonização” avaliou coorte prospectiva de pacientes documentando o risco de aquisição de VRE entre pacientes não colonizados ou infectados dentro de uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Os resultados evidenciaram a pressão de colonização como a variável mais importante (HR = 1,032; 95% CI 1,012 – 1,052) na aquisição de VRE (Bonten *et al*, 1998).

A partir desse estudo seminal, várias outras pesquisas avaliaram empiricamente o conceito de pressão de colonização, caracterizando a aquisição hospitalar de MRSA, VRE e *Clostridium difficile*, bactérias para as quais existem fortes evidências de que podem ser transmitidas de paciente a paciente (transmissão cruzada), através das mãos dos profissionais de saúde e outros vetores, como objetos inanimados presentes no ambiente próximo ao paciente (Bloemendaal *et al*, 2009; Bonten *et al*, 1998; Cepeda *et al*, 2005; Dancer *et al*, 2006; Drees *et al*, 2008; Dubberke, Reske, Olsen *et al*, 2007; Dubberke, Reske, Yan *et al*, 2007; Lucet *et al*, 2005; Martínez *et al*, 2003; Muller *et al*, 2003; Puzniak *et al*, 2001; Puzniak *et al*, 2002; Williams *et al*, 2009; Winston *et al*, 2004).

Entretanto, há grande heterogeneidade entre os estudos avaliando o efeito da pressão de colonização sobre o risco de aquisição e transmissão de microrganismos, tanto para a definição, quanto para a utilização desta variável na avaliação como um dos fatores de risco no processo multifatorial de causalidade. Com o objetivo de caracterizar as diferentes definições/métricas utilizadas na literatura científica para a avaliação da pressão de colonização e seu emprego no ajuste dos fatores de risco,

Ajao e colaboradores realizaram revisão sistemática incluindo 18 estudos que abordavam a aquisição de MRSA, VRE ou *C. difficile*. Com relação às diferentes métricas utilizadas para a pressão de colonização, foram encontradas três amplas definições: a) a proporção de pacientes MRSA ou VRE positivos; b) a proporção de pacientes-dia MRSA ou VRE positivos; c) o total ou número médio de pacientes ou pacientes-dia MRSA, VRE ou *C. difficile* positivos na unidade, durante todo o período do estudo. A definição empregada ao considerar “pacientes positivos” ou “pacientes-dia positivos” também apresentou variação entre os estudos: pacientes com MRSA e VRE foram identificados através de culturas positivas provenientes apenas de amostras clínicas, ou apenas de amostras de rastreamento, ou ainda, de ambas; pacientes com *C. difficile*, em razão dos métodos diagnósticos disponíveis, foram detectados sempre através da análise das amostras clínicas de fezes (Ajao *et al*, 2011).

Do total de estudos revisados por Ajao e colaboradores, nove deles reportavam a medida de efeito da pressão de colonização ajustada através de análise multivariável; dois estudos relataram a pressão de colonização como variável que se apresentou estatisticamente associada ao maior risco de aquisição/transmissão bacteriana na análise multivariável, mas não relatavam a medida de efeito; em dois estudos, a pressão de colonização não apresentou associação à aquisição/transmissão na análise multivariável e, em dois estudos, a pressão de colonização não foi incluída na análise multivariável. Em três estudos, a análise multivariável não fez parte da metodologia empregada. Segundo a conclusão dos autores da revisão sistemática, não foi possível reunir dados suficientes para determinar qual a definição mais acurada para a pressão de colonização (Ajao *et al*, 2011).

Há poucos estudos avaliando a influência da pressão de colonização em relação à aquisição hospitalar de bactérias Gram negativas multirresistentes. Além da transmissão cruzada e da transmissão pelo ambiente como vias exógenas de aquisição, vias endógenas, como a translocação bacteriana e o mecanismo de pressão seletiva relacionada ao uso de antibióticos também precisam ser considerados. Nestes casos, torna-se mais difícil estabelecer o papel exercido pela

transmissão cruzada e, conseqüentemente, avaliar a importância da pressão de colonização. Ainda assim, alguns estudos realizados com pacientes que adquiriram *Pseudomonas aeruginosa* e/ou *Acinetobacter* spp. em UTIs clínicas ou cirúrgicas, tem explorado o conceito de pressão de colonização (Arvaniti *et al*, 2012; Boyer *et al*, 2011; Cavalcante, Canet & Fortaleza, 2014; Corbella *et al*, 2000; D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000; DalBen *et al*, 2013; Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013; Moghnieh *et al*, 2016).

Dos estudos acima mencionados, alguns empregaram a pressão de colonização apenas como uma variável a nível agregado e não estimaram valor tangível da mesma permitindo análise ao nível do paciente. Outros estudos empregaram definições que permitiram a utilização da pressão de colonização como uma variável a nível individual. Do mesmo modo como foi demonstrado pela revisão sistemática de Ajao *et al* (Ajao *et al*, 2011), entre tais estudos as definições de pressão de colonização apresentaram-se bastante heterogêneas, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1: Definições empregadas para pressão de colonização entre os estudos que avaliaram a aquisição de *Acinetobacter* spp.

Referência	Nível da variável na análise do estudo	Delineamento	Definição de PC	Contexto epidemiológico avaliado	Resultado do estudo ^a
Corbella <i>et al</i> , 2000	Individual	Caso-controle	Média semanal do nº diário de pacientes com ACMR na semana anterior ao 1º isolamento de ACMR (casos) ou ao 1º isolamento do <i>Acinetobacter</i> spp. sensível a carbapenêmicos (controles)	Epidêmico (surto)	RC = 1,73 (95% CI 1,21 – 2,47) para pressão de colonização no risco de aquisição de ACMR RC = 4,58 (95% CI 1,34 – 15,60) para uso prévio de carbapenêmicos RC = 35,30 (95% CI 1,34 – 15,60) para colonização retal prévia por ACMR
D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000	Individual	Caso-controle	Média da prevalência diária de pacientes com ACMR na unidade durante a internação, até o primeiro isolamento da bactéria (casos), alta ou óbito controles.	Epidêmico (surto)	RC = 1,1 (95% CI 1,01 – 1,2) para pressão de colonização, único fator de risco independente encontrado
Arvaniti <i>et al</i> , 2012	Agregado	Coorte prospectiva	Proporção de pacientes-dia com ACMR na semana anterior à aquisição x 100.	Endêmico	$r = 0,379$ entre a pressão de colonização e incidência de ACMR ($P = 0,004$) A análise de fatores de risco a nível individual, não incluindo a PC, demonstrou como variáveis significativamente associadas: RC = 5,11 (95% CI 1,31 – 19,93) para admissão na CTI por razões clínicas RC = 1,24 (95% CI 1,12 – 1,38) para nº de dias em uso prévio de antimicrobianos RC = 1,08 (95% CI 1,04 – 1,13) para nº de dias em uso prévio de ventilação mecânica

Tabela 1 (continuação)

DalBen <i>et al</i> , 2013	Individual	Coorte prospectiva	Proporção de pacientes-dia colonizados por <i>Acinetobacter</i> spp. multirresistente ou <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos na semana anterior à aquisição, alta ou óbito x 100.	“Hiperendêmico”	RC = 1,02 (95% CI 1,01 – 1,04) para pressão de colonização RC = 1,11 (95% CI 1,06 – 1,16) para escore de APACHE II RC = 1,24 (95% CI 1,274 – 4,05) para sexo masculino RC = 0,29 (95% CI 0,13 – 0,65) para cirurgia prévia à admissão
Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013	Agregado	Coorte prospectiva	Proporção mensal de pacientes-dia	“Hiperendêmico”	Diferentes fatores de risco de acordo com os valores medianos de pressão de colonização
Cavalcante, Canet & Fortaleza, 2014	Individual	Coorte retrospectiva	Proporção de pacientes-dia com ACMR durante o total do tempo em risco (modelo original) e até o 14 ^o , 7 ^o ou 3 ^o dia em risco (modelos alternativos)	Não caracterizado	Na análise bivariada, $P = 0,6, 0,5, 0,6$ e $0,7$ para modelo original e modelos alternativos 14 ^o , 7 ^o e 3 ^o dia em risco, respectivamente; não fornece valores de OR RC = 12,06 (95% CI 2,82 – 54,64) para nº de excisões em ferida por queimadura RC = 22,82 (95% CI 5,15 – 101,19) para nº de antimicrobianos utilizados RC = 0,70 (95% CI 0,58 – 0,84) para tempo em risco
Moghnieh <i>et al</i> , 2016	Individual	Coorte retrospectiva	Definida com “pressão de contato” na UTI: número de pacientes em contato com caso colonizado multiplicado pelo número de dias de contato	Epidêmico e endêmico	RC = 2,38 (95% CI 1,48 – 3,57) para os casos em que a “pressão de contato” na UTI foi maior que 4 dias RC = 5,44 (95% CI 1,43 – 20,68) para tubo de gastrostomia RC = 16,98 (95% CI 3,96 – 49,56) para uso de cateter urinário >6 dias RC = 4,20 (95% CI 1,65 – 11,81) para uso prévio de carbapenêmicos ou piperacilina-tazobactam

r: coeficiente de correlação; CI: intervalo de confiança; RC: razão de chances;

^avalores ajustados para RC

3.2. Pressão seletiva

As estratégias pelas quais as bactérias conseguem resistir à ação dos antimicrobianos derivam da atuação de um conjunto de mecanismos. Tal resistência pode representar propriedade intrínseca de uma espécie bacteriana ou uma capacidade adquirida através da alteração do DNA pela indução de mutação de um gene já existente ou pela aquisição de um novo gene de resistência. Quase sempre, genes de resistência fazem parte do DNA de plasmídeos extracromossômicos, que podem ser transferidos entre microrganismos. Há também os genes de resistência que fazem parte de unidades de DNA denominadas transposons. Estes possuem capacidade de se mover no DNA cromossomal e plasmidial, ocasionando a transferência intracelular ou intercelular da resistência.

Evidências sustentam que microrganismos do ambiente funcionam como reservatórios dos genes de resistência. No sítio histórico de Lechuguilla Cave, Novo México, local que se manteve isolado da civilização humana por mais de quatro milhões de anos, uma amostragem do microbioma cultivável revelou a presença de bactérias altamente resistentes, com algumas cepas apresentando resistência a 14 antibióticos disponíveis comercialmente (Bhullar *et al*, 2012). Também foram encontradas bactérias produtoras de β -lactamases, enzimas inativadoras de determinada classe de antibióticos, em solo de região do Alasca onde não há contato com a civilização ou exposição a antimicrobianos (Allen *et al*, 2009). Como se pode constatar, a resistência aos antimicrobianos é natural, remota e presente no genoma microbiano. No entanto, observa-se que a emergência de bactérias resistentes causadoras de infecções está relacionada ao uso de antimicrobianos, que exercem a denominada “pressão seletiva” na população bacteriana, representada pela eliminação das suscetíveis, selecionando as mutantes.

A associação entre pré-exposição aos antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência bacteriana, condição bem estabelecida no ambiente hospitalar, também pode ser observada na comunidade (Van de Sande-Bruinsma *et al*, 2008; Jacoby *et al*, 2010; Bell *et al*, 2014). Na ausência do desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas, o uso racional de antimicrobianos de uso corrente é necessário para permitir o tratamento eficaz das infecções bacterianas. Ações em

escala internacional para contornar este problema foram desenvolvidas nos últimos anos, embora ainda se desconheça uma estratégia com custo-efetividade ideal (Rice, 2008). É recomendado reservar determinados antibióticos para uso em humanos, restringir e otimizar o seu uso, racionalizando o tempo de tratamento e explorando os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos para a prescrição das drogas. Aprimorar o diagnóstico de infecções e implantar um sistema de vigilância efetivo para a detecção de resistência são iniciativas que contribuem para guiar o uso de antimicrobianos (Rice, 2008; Mouton *et al*, 2011; Paphitou, 2013; Luyt *et al*, 2014). Com o estabelecimento de tais medidas, a expectativa é de que as bactérias resistentes possam ser realocadas por bactérias sensíveis.

A comunidade médica e científica tem focado a resistência antimicrobiana em bactérias patogênicas, mas a ecologia global da resistência é o reflexo de todos os genomas microbianos, de bactérias patogênicas e não patogênicas. Além do uso clínico de antibióticos na medicina, ocorre também o uso na agricultura, aquicultura e criação de animais. Estes ambientes estão em estado dinâmico um com o outro e com outros ecossistemas, e microrganismos resistentes ou determinantes genéticos de resistência podem ser transmitidos entre eles. Portanto, a pressão seletiva não é apenas como uma preocupação clínica, e sim um problema ambiental de importância global (Stein, 2011; Paphitou, 2013).

3.3. Descrição da bactéria e características relacionadas à relevância clínica do gênero *Acinetobacter*

Bactérias pertencentes ao gênero *Acinetobacter* são coco-bacilos gram-negativos, não-fermentadores, estritamente aeróbicos, com a reação de oxidase negativa e catalase positivas. Encontram-se amplamente distribuídos na natureza, isolados em amostras de solo, água, alimentos e de amostras provenientes de animais e humanos. Atualmente, cerca de 30 espécies foram genotipicamente descritas, mas a maioria delas não pode ser diferenciada por testes fenotípicos. Devido a esta dificuldade, o termo complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, que agrega as espécies de maior relevância clínica (*Acinetobacter calcoaceticus*,

Acinetobacter baumannii, *Acinetobacter pittii* e *Acinetobacter nosocomialis*), é frequentemente utilizado em medicina. Neste contexto, o *Acinetobacter baumannii* é a espécie mais frequentemente isolada (Murray *et al*, 2007).

As razões pelas quais as espécies pertencentes ao complexo *Acinetobacter calcoaceticus- baumannii* são bem sucedidas em causar infecções ainda não estão suficientemente elucidadas. Em relação aos isolados de *Acinetobacter baumannii*, poucos fatores de virulência foram identificados. A bactéria possui capacidade de aderir a superfícies biológicas e abióticas, com formação de biofilmes, uma característica que se destaca entre as espécies patogênicas. A propriedade de aderir às células epiteliais eucarióticas, invadir e depois induzir apoptose celular é atribuída à proteína de membrana externa OmpA, também envolvida na formação de biofilme. Já a pronta adesão que ocorre em células do epitélio brônquico parece independe do mecanismo necessário para adesão em superfícies abióticas. Outro fator envolvido na patogênese das infecções é a habilidade em estimular a resposta inflamatória. O lipopolissacarídeo (LPS) derivado desta espécie bacteriana, molécula central para o desenvolvimento de sepsis entre as bactérias gram-negativas, demonstra ser um potencial indutor da expressão de citocinas pró-inflamatórias em monócitos humanos. A diversidade de expressão de moléculas envolvidas no mecanismo de obtenção de ferro, sideróforos utilizados como estratégia para captação deste íon, também desempenha um papel importante relacionado à capacidade de sobrevivência no ambiente e no hospedeiro (Antunes *et al*, 2011; Gordon & Wareham, 2010).

Curiosamente, genes codificando os poucos fatores de virulência identificados em *Acinetobacter baumannii* estão presentes no *core* genoma (genes compartilhados por todas as espécies), e conseqüentemente, também foram amplamente encontrados em espécies não patogênicas de *Acinetobacter* spp. Não foi identificada nenhuma toxina, enzima hidrolítica ou proteína de superfície que pudesse contribuir para o aumento da patogenicidade de certas espécies, ou de determinadas cepas. Uma das hipóteses consideradas é que podem existir diferenças na regulação da expressão dos genes associados à virulência para espécies patogênicas e não patogênicas. Além desta possibilidade, no genoma

acessório (genes que não são compartilhados por todas as cepas) do *Acinetobacter baumannii* foram encontradas algumas sequências genômicas que podem estar relacionadas a funções de virulência. Neste caso, eventos de conservação ou perda e aquisição de genes teriam desempenhado um papel importante na evolução e adaptação dessa bactéria como patógeno humano (Antunes, Visca & Towner 2014; Peleg *et al*, 2012).

Supõe-se que a emergência e disseminação do *Acinetobacter* spp. como agente infeccioso estejam mais relacionadas à habilidade de expressar diferentes combinações de múltiplos fatores de virulência, originando diferentes estratégias de patogenicidade, e capacidade de resistir a condições ambientais desfavoráveis do que à produção de fatores de virulência (Antunes, Visca & Towner 2014; Obeidat *et al*, 2014; Antunes *et al*, 2011). Outro aspecto importante a ser considerado é a aquisição rápida e cumulativa de mecanismos de resistência aos antibióticos. Em geral, tem-se observado que o aumento da frequência dos isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* correlaciona-se ao progressivo aumento da resistência antimicrobiana (Gonzalez-Villoria & Valverde-Garduno, 2016; Obeidat *et al*, 2014).

3.4. Mecanismos de resistência aos antimicrobianos

A análise de sequências genômicas de isolados de ACMR revelou a presença de extensas ilhas de resistência, contendo múltiplos genes, associados a uma variedade de mecanismos de resistência combinados. Desta forma, mais de um mecanismo pode atuar conferindo resistência a um mesmo antibiótico. Entre os principais, estão a aquisição de β -lactamases de espectro estendido e carbapenemases, superexpressão de AmpC, diminuição da permeabilidade da membrana, alteração nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) e mais raramente, expressão exacerbada da bomba de efluxo.

3.4.1. β -lactâmicos não carbapenêmicos

Cepas de *Acinetobacter baumannii* possuem duas β -lactamases intrínsecas em seu genoma, a OXA-51 tipo serina-oxacilinase e a AmpC β -lactamase, responsáveis pela resistência natural a vários antibióticos β -lactâmicos, como

benzilpenicilina, ampicilina, ticarcilina, piperacilina. A ampla resistência a diversas classes de cefalosporinas é resultado da superexpressão da cefalosporinase cromossomal do tipo AmpC e da aquisição de genes codificando β -lactamases de espectro estendido. Tais enzimas correspondem a variantes derivadas de β -lactamases de classe A e inclui as variantes TEM, SHV, CTX-M, GES, SCO, PER e VEB (Gordon & Wareham, 2010; Kempf & Rolain, 2012).

3.4.2. β -lactâmicos carbapenêmicos

A resistência a antibióticos da classe dos carbapenêmicos é explicada por três mecanismos que geralmente atuam em conjunto: perda ou modificação de porinas, modificação de proteínas ligadoras de penicilinas ou ainda, produção de carbapenemases, sendo este último, o mecanismo mais importante. As carbapenemases podem ser do tipo serino-carbapenemases (OXA-carbapenemases), que possuem uma molécula de serina no seu sítio ativo, ou do tipo metalo-carbapenemases, que possuem um átomo de zinco no sítio ativo.

Cepas de *Acinetobacter* spp. produtoras de diferentes carbapenemases encontram-se mundialmente distribuídas. No Brasil, Reino Unido, Coréia e Taiti, OXA-23 tem sido identificada entre as cepas causadoras de surtos de infecção hospitalar; OXA-24 e OXA-40 foram encontradas em isolados provenientes de hospitais da Espanha e Portugal; OXA-40 também foi a primeira OXA-carbapenemase identificada nos Estados Unidos. Em cepas isoladas de infecções em militares e civis feridos de guerra no Afeganistão e Iraque, entre 2003 e 2005, foram identificadas OXA-23 e OXA-58. Entre as metalo-carbapenemases, IMP-2 foi primeiramente identificada em isolados *Acinetobacter* spp. na Itália, disseminando-se depois nos Estados Unidos e Austrália. (Gordon & Wareham, 2010; Queenan & Bush, 2007).

3.4.3. Aminoglicosídeos

A resistência a aminoglicosídeos é conferida pela produção de acetiltransferases, nucleotidiltransferases e fosfotransferases, que frequentemente atuam em combinação. É comum que mais de um gene codificando a síntese destas

enzimas seja encontrado em cepas de *Acinetobacter* spp., ocasionando assim, as diferentes combinações. Outro grupo de enzimas, o 16s rRNA metiltransferases, que confere altos níveis de resistência a todos aminoglicosídes foi recentemente identificado (Gordon & Wareham, 2010).

3.4.4. Quinolonas

A resistência a quinolonas é conferida por mutações nos genes que codificam as enzimas DNA girase e topoisomerase IV. Alterações no sistema da bomba de efluxo também contribuem para o desenvolvimento de resistência a esta classe de antimicrobianos (Gordon & Wareham, 2010).

3.5. Multirresistência e Pan-resistência em *Acinetobacter baumannii*

Os termos “multirresistente” e “pan-resistente” são comumente empregados para caracterizar isolados de *Acinetobacter baumannii*. Dados apresentados em revisão sistemática mostram que os pesquisadores utilizam diferentes perfis de resistência a diversos agentes antimicrobianos para definir “multirresistência” e “pan-resistência” (Falagas, Koletsi & Bliziotis, 2006). Tal variabilidade, além de causar confusão, dificulta a comparabilidade entre os estudos.

Perante a necessidade de uma padronização para interpretar tais termos, tentativas de estabelecer definições racionais e baseadas em evidências foram desenvolvidas por comitês e pesquisadores, embora ainda não sejam amplamente utilizadas. Desta maneira, propõem-se que os termos “pan-resistência”, “extensa resistência” (tradução livre do inglês, extensively resistance) e “multirresistência” devem designar, respectivamente, resistência a todos os antibióticos, resistência a uma ou duas classes de antimicrobianos e resistência a três ou mais classes de antimicrobianos (Falagas & Karageorgopoulos, 2008).

3.6. Epidemiologia das infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*

3.6.1. Infecções comunitárias

Na literatura médica, evidências que avaliam a ocorrência de infecções comunitárias causadas por *Acinetobacter* spp. são estudos de relatos de casos e séries de casos (Falagas *et al* , 2007). Como a maioria das publicações refere-se aos últimos 15 anos, pressupõe-se um aumento da ocorrência de tais infecções, mas estudos estimando incidência são necessários para comprovar esta hipótese. Embora existam relatos de casos e séries de casos ocorridos nos Estados Unidos e em países da Europa, a aquisição comunitária do *Acinetobacter* spp. tem maior prevalência em determinados países do hemisfério oriental. A razão exata é desconhecida, mas supõe-se que a influência das condições climáticas da região, como temperatura e umidade relativa do ar, sejam fatores determinantes para justificar tal prevalência.

Conforme foi demonstrado em revisão sistemática da literatura, a maioria dos estudos incluídos era originária da China, Taiwan e Austrália (Falagas *et al* , 2007). O isolamento e identificação molecular de *Acinetobacter* spp. em amostras de ambiente extra-hospitalar pressupõe a existência de interação entre reservatórios ambientais e a ocorrência de infecções adquiridas na comunidade, especialmente em certas regiões geográficas (Eveillard *et al*, 2013).

Em outros casos, dados epidemiológicos, clínicos e moleculares sugerem que, mesmo nas infecções reportadas como comunitárias, a aquisição do *Acinetobacter* spp. pode estar relacionada a um contato prévio do paciente com instituições de saúde, nos quais os pacientes tornam-se colonizados e acabam desenvolvendo infecção, mesmo 30 dias após a alta (Peng, Zong & Fan, 2012; Villar *et al*, 2014). A associação entre a presença de comorbidades e o desenvolvimento de infecções comunitárias também pode ser observada; a presença de condições como doença pulmonar crônica, doença renal e diabetes é comum entre os pacientes infectados. Quanto às manifestações clínicas, as pneumonias são as mais frequentes, reportadas na maioria dos estudos que envolvem infecções comunitárias por *Acinetobacter* spp. Manifestações como bacteremias, meningite, endocardite,

infecções do trato urinário, da pele e tecidos moles também foram relatadas, embora com ocorrência muito menor quando comparadas às pneumonias (Falagas *et al* , 2007).

3.6.2. Infecções em pacientes com trauma relacionado a conflitos

Pacientes com necessidade de internação devido a trauma ou a complicações relacionadas ao mesmo são particularmente suscetíveis à aquisição de *Acinetobacter* spp. No relato da experiência de 18 anos (de janeiro 1994 a dezembro 2011) em que o *Acinetobacter* spp. tornou-se endêmico em hospital terciário situado em Miami, embora os autores não mencionem as taxas registradas no período, demonstram que a UTI destinada a trauma apresentou o maior número absoluto de casos de *Acinetobacter* spp. (sensível ou resistente a carbapenêmicos), quando comparada às demais UTIs (Munoz-Price *et al*, 2013).

Em outro estudo, realizado de novembro de 2010 a novembro de 2011 na UTI destinada a trauma deste mesmo hospital, a taxa mensal de *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenêmicos foi em média $55,9 \pm 8,95$ casos/10.000 pacientes-dia (Latibeaudiere *et al*, 2015).

Durante o surto ocorrido entre 2007 e 2008 em Porto Alegre, os hospitais de referência para trauma da cidade estavam entre os quatro que apresentaram as taxas mais elevadas no período. Enquanto dois hospitais clínico-cirúrgicos registraram taxas de 5,1 e 5,5 casos/1000 pacientes-dia, os dois hospitais de referência em trauma registraram taxas de 4 e 9 casos/1000 pacientes-dia (Martins *et al*, 2012).

Em hospital militar, terciário, situado em Belgrado, Sérvia, as taxas registradas em 6 unidades cirúrgicas variaram de 1,2 a 5,2 casos/100 admissões ou 0,9 a 3,6 casos/1.000 pacientes-dia durante os meses correspondentes a período de guerra na Sérvia (junho a setembro de 1999) e de 0,3 a 1,5 casos/1.000 pacientes-dia durante os meses que corresponderam a período de paz, cuja duração não foi possível estimar no estudo (Suljagic *et al*, 2011).

O atendimento aos soldados de tropas americanas e britânicas, feridos durante as operações militares realizadas no Afeganistão e Iraque, teve papel

importante na epidemiologia do *Acinetobacter* spp. Em 2004, foi observado notável aumento de infecções causadas por ACMR nos centros médicos designados ao atendimento dos militares feridos. Em um dos centros localizado nos Estados Unidos, Walter Reed Army Medical Center, só as bacteremias, aumentaram de 0,087 casos/1000 admissões em 2002 para 0,3 casos/1000 admissões em 2005. A revisão retrospectiva de 7 anos de ocorrência de ACMR em centros médicos militares nos Estados Unidos mostrou aumento de 4% para 55% na incidência dos isolados desta bactéria, com predominância (49%) em isolados do trato respiratório (O'Shea, 2012).

Para investigar as supostas fontes de aquisição de ACMR entre os centros médicos americanos que faziam parte da rota de evacuação dos feridos, foi conduzido um estudo envolvendo tais centros. Três possíveis fontes de aquisição foram investigadas: a colonização prévia da pele; a aquisição no momento do trauma, a partir do ambiente ou solo; a aquisição após o trauma, durante o atendimento. Segundo os autores, a colonização prévia da pele e a contaminação ambiental a partir do solo no momento do trauma não foram os principais fatores contribuintes no surto. Embora as infecções possam ser resultado de mais de uma das três fontes investigadas, os dados obtidos sustentam o papel da contaminação ambiental e transmissão da bactéria dentro dos centros de atendimento médico, principalmente nos hospitais situados nos campos de batalha (Scott *et al*, 2007).

3.6.3. Infecções hospitalares

Entre 1960 e 1970, o *Acinetobacter baumannii* emergiu, inicialmente na Europa e Estados Unidos, como agente causador de infecções hospitalares facilmente tratáveis com o uso de antimicrobianos. Neste período, não foram encontrados relatos de infecções por este microrganismo em países da América Latina, onde foram constatadas somente a partir a 1979. No final da década de 70, foi reportado o surgimento de cepas resistente a sulfonamidas, β -lactâmicos e aminoglicosídeos. Em apenas duas décadas, o *Acinetobacter* spp. consolidou-se como um patógeno causador de surtos de infecção hospitalar difíceis de tratar, devido ao surgimento rápido e natureza cumulativa de resistência antimicrobiana. No mesmo ano em que foram introduzidos os antibióticos carbapenêmicos, em 1985, foi

relatado na Europa, o surgimento de *Acinetobacter* spp. resistente a esta classe de antimicrobianos. O mecanismo identificado como responsável pela expressão de resistência foi a produção da enzima OXA- β -lactamase. Em seguida, no ano de 1988, foi descrita a aquisição de resistência a quinolonas em cepas que já acumulavam resistência a outras várias classes de antimicrobianos. Na década de 90, cepas multirresistentes de *Acinetobacter* spp. disseminaram-se pela Ásia e América Latina, causando surtos de infecções hospitalares (Gonzalez-Villoria & Valverde-Garduno, 2016). Em revisão dos relatos de surtos que ocorreram entre 1977 e o ano 2000, os autores mencionam que o aumento da resistência aos antimicrobianos foi enfatizado em cerca da metade dos 51 estudos incluídos. Surtos causados por cepas resistentes a múltiplas classes de antimicrobianos começaram a ser reportados a partir de 1989, enquanto os últimos estudos reportaram surtos causados por cepas resistentes a carbapenêmicos. A maioria dos estudos (70%) descreveu surtos ocorridos exclusivamente ou predominantemente em UTIs e o período de duração, quando mencionado, variou de uma semana a 3 anos. Em 29 estudos, houve a predominância de isolados em amostras de sítio respiratório e 13 deles relatavam uma fonte comum de contaminação, envolvendo pacientes que necessitavam de intubação ou ventilação mecânica. Não havendo predominância de isolados provenientes de sítios respiratórios, as bacteremias foram a principal manifestação reportada entre os surtos em que uma fonte comum de contaminação foi identificada (Villegas & Hartstein, 2003).

3.6.3.1. Epidemiologia molecular

O desenvolvimento de técnicas de biologia molecular contribuiu nas investigações epidemiológicas, evidenciando possíveis fontes de contaminação e disseminação de cepas. Diferentes técnicas estão disponíveis e o emprego de uma técnica específica deve estar adequado ao objetivo e análise epidemiológica a ser realizada. Entre as mais utilizadas, o método baseado em eletroforese de campo pulsante (do inglês, pulsed-field - PFGE) é considerado padrão ouro para avaliar clonalidade, já a análise do polimorfismo do tamanho de fragmentos de DNA (do inglês, amplified fragment length polymorphism analysis - AFLP) é o método de

referência para identificação dos clones internacionais I-III e a Tipagem molecular de múltiplos locus (do inglês, Pasteur's multilocus sequence typing - MLST) é o método padrão ouro para identificar a estrutura populacional bacteriana (Zarrilli *et al*, 2013).

Estudos abordando a epidemiologia clonal de *Acinetobacter baumannii* demonstraram que a população das cepas mundialmente disseminadas é composta de pelo menos nove linhagens clonais distintas. Três destas linhagens epidêmicas, referidas como complexos clonais I, II e III (CC1, CC2 e CC3), são internacionalmente dominantes com relação à prevalência e tem como característica comum, a multirresistência aos antimicrobianos (Diancourt *et al*, 2010; Zarrilli *et al*, 2013). Supõe-se que a pressão seletiva seja a principal responsável pela disseminação de clones genotipicamente distintos, enquanto clones genotipicamente idênticos ou estritamente relacionados associam-se a uma fonte comum de transmissão. Entretanto, a epidemiologia do *Acinetobacter baumannii* permanece difícil de decifrar, pois clones epidêmicos e clones esporádicos podem coexistir, assim como diferentes reservatórios, incluindo o ambiente e os pacientes colonizados.

Um dos maiores surtos causados por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenêmicos ocorreu em novembro de 1997, em Nova Iorque. A análise molecular através de PFGE, de 12 dos isolados obtidos de 8 hospitais, mostrou que cepas idênticas e cepas relacionadas foram encontradas em mais de um hospital, sugerindo disseminação interinstitucional (Manikal *et al*, 2000). Em hospital terciário localizado em Miami, entre 1998 e 2011, a caracterização molecular dos isolados de ACMR identificou a presença de 4 sequências multilocus distintas. A sequência que representou 75% das cepas (ST79) correspondia à mesma do primeiro isolado resistente a carbapenêmicos do hospital. A sequência ST2, correspondente ao complexo clonal internacional II e que representou 14% do total das cepas isoladas, surgiu em 2001 e prevaleceu no hospital durante este ano e o ano seguinte. As demais sequências representaram 10 e 1% das cepas e surgiram em 2003 e 2009, respectivamente, mas em nenhum momento foram as mais prevalentes (Munoz-Price *et al*, 2013). Em outro estudo, foi realizada análise molecular de 46 entre 298 cepas de *Acinetobacter baumannii*, isoladas de militares americanos feridos durante

operação no Iraque, internados entre 2003 e 2008, em diferentes instituições médicas que faziam parte da rota de evacuação destes feridos. Através de PFGE, foram encontrados 10 tipos clonais diferentes, 4 dos quais correspondiam a 39 das 46 cepas analisadas, mostrando também associação ao local e período em que foram isoladas (Huang *et al*, 2012). Durante o período de 18 meses que seguiu o surgimento do primeiro isolado de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos em Porto Alegre, em fevereiro de 2007, através de PFGE, foram identificados oito principais grupos clonais entre cinco hospitais da cidade. Os grupos clonais 3, 4 e 11 representaram 45,5% dos isolados e foram identificados nos cinco hospitais, sugerindo disseminação interinstitucional (Martins *et al*, 2012).

3.6.3.2. Fatores de risco para aquisição

Evidências associando fatores de risco específicos ao isolamento de ACMR na vigência de surtos foram relatadas em revisão sistemática que abrangeu o período de setembro de 1985 a setembro de 2005. Dos estudos que utilizaram a metodologia de caso-controle, 28/55 estudos incluídos, o uso prévio de antimicrobianos (carbapenêmicos e cefalosporinas de 3^a geração, seguido por fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e metronidazol) aparece como o fator mais citado e em segundo lugar, a necessidade de ventilação. Outros fatores encontrados foram tempo de permanência na UTI, gravidade da doença de base expressa pelo score de APACHE II, sexo, presença de cateter arterial ou venoso central e presença de sonda vesical de demora. A exposição a pacientes infectados ou colonizados por ACMR (“pressão de colonização”) mostrou-se significativa em 3 estudos, mas a maioria deles não avaliou esta condição. Segundo os autores, foi encontrada considerável diversidade na definição de multirresistência a antimicrobianos, além dos estudos não explicitarem se os controles selecionados foram pacientes com cepas sensíveis a múltiplos antibióticos, o que tende a superestimar o risco associado com o uso de antibioticoterapia prévia (Falagas & Kopterides, 2006; Harris *et al*, 2001).

Apesar da contribuição de outros estudos mais recentes, os fatores de risco para a aquisição de *Acinetobacter baumannii* ainda não estão completamente

elucidados. Em revisão sistemática realizada no período de janeiro de 1999 a fevereiro de 2013, quatro procedimentos invasivos foram apontados como fatores de alto risco para o desenvolvimento de bacteremia em pacientes internados em UTIs: uso de cateter venoso central, sonda vesical, sonda nasoentérica e ventilação mecânica. Porém, os autores não discutem se os estudos incluídos tratavam de ACMR ou ainda, se os fatores de risco analisados foram ajustados pela pressão de colonização (Zhou, Yuan & Du, 2014). Considerando as limitações citadas anteriormente, outros estudos com o delineamento de caso-controle evidenciaram praticamente os mesmos fatores de risco já encontrados: uso prévio de cefalosporinas de 3ª geração e escore de APACHE II (Park *et al*, 2010); pacientes restritos ao leito por mais de 30 dias, que seria uma “proxy” para a gravidade da doença e uso prévio de imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam e cefalosporina de 4ª geração (Chan *et al*, 2014); baixa condição sócio-econômica, doenças crônicas não neoplásicas, terapia imunossupressora não esteróide, procedimentos invasivos e bacteremia prévia nos últimos 30 dias (Henig *et al*, 2015); tempo de hospitalização, uso prévio de antimicrobianos e infecção respiratória, quando comparada a outros tipos de infecção (Ellis, Liu & Larson, 2015).

Entre os escassos estudos cujos fatores preditores foram ajustados pela pressão de colonização na análise multivariável, poucas variáveis permanecem identificadas como fatores de risco independentes. Em estudo realizado com pacientes internados na UTI, durante o período de surto que sucedeu a introdução de cepas de ACMR no hospital, os autores identificaram a colonização prévia da região perianal, o uso de imipenem durante a internação e a pressão de colonização, como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de infecção/isolamento de ACMR em amostra clínica (Corbella *et al*, 2000). Em outro estudo, que avaliou o desenvolvimento de colonização por *Acinetobacter* spp. multirresistente e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos em UTI, escore de APACHE II, sexo masculino e procedimento cirúrgico prévio à admissão na UTI foram identificados como fatores de risco independentes (DalBen *et al*, 2013). Ainda, em outro estudo avaliando um período de surto, os autores identificaram apenas a própria pressão de colonização como fator de risco independente para o

desenvolvimento de infecção por ACMR (D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000). Até o momento, em apenas um dos estudos encontrados, realizado numa unidade de queimados, a pressão de colonização não foi significativa, contando como fatores de risco independentes o tempo de internação (tempo em risco), número de antibióticos utilizados e número de excisões das feridas por queimadura (Cavalcante *et al*, 2014).

3.6.3.3. Caracterização de contexto epidemiológico endêmico e epidêmico

Quanto às taxas de isolamento de *Acinetobacter* spp. durante períodos endêmicos ou epidêmicos, há pouca informação na literatura médica. O estudo que avaliou a variação sazonal das infecções causadas por *Acinetobacter* spp., realizado entre o ano de 1987 e 1996, apresenta as taxas de infecção, obtidas através do registro por 253 hospitais, ao sistema "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). Como este estudo abrangeu o período anterior à ocorrência de surtos causados por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenêmicos nos Estados Unidos, as taxas apresentadas pelos autores agregam todos os isolados de *Acinetobacter* spp., independente do perfil de resistência das cepas. Foram registradas 3447 infecções por *Acinetobacter* spp. para 5,5 milhões de pacientes-dia internados em CTIs durante o período. A mediana anual foi de 7,2 casos/10.000 pacientes-dia. Taxas mensais durante os meses de verão, julho a outubro, foram mais elevadas que durante os meses de novembro a junho, 8,0 e 5,2 casos/10.000 pacientes-dia, respectivamente. Tal variação sazonal é provavelmente o resultado de mudanças climáticas. De acordo com o tipo de infecção, as taxas também apresentaram-se mais elevadas entre os meses de julho a outubro que as taxas registradas entre novembro a junho, respectivamente: 9,7 e 6,6 pneumonias/10.000 dias de ventilação mecânica; 2,0 e 1,2 bacteremias/10.000 dias de uso de cateter venoso central; 0,9 e 0,6 infecções urinárias/10.000 dias em uso de cateter urinário (McDonald *et al*, 1999).

Durante o surto ocorrido em Nova Iorque, em novembro de 1997, 50% das cepas eram resistentes a carbapenêmicos, isoladas de 11 entre os 15 hospitais envolvidos na investigação. Entretanto, o relato deste surto não apresenta as taxas de isolamento de *Acinetobacter* spp. durante o período (Manikal *et al*, 2000). Dez

anos após o início dos surtos hospitalares causados por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenêmicos na cidade de Nova Iorque, 10 hospitais forneceram as taxas de isolamento de ACMR em CTIs (Tabela 2), computando um total de 576 leitos de UTIs e 183,035 pacientes-dia em 2006. A maioria dos hospitais, com exceção de 3 deles, definiu multirresistência como resistência a carbapenêmicos (Augenbraun *et al*, 2009). Dados referentes a outros estudos relatando taxas de isolamento de ACMR também estão apresentados na Tabela 2. Dados de estudos que apresentam as taxas agrupadas da ocorrência de *Acinetobacter* spp. sensível e multirresistente estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 2: Taxas de ocorrência de ACMR entre estudos que apresentam dados de incidência ou densidade de incidência:

Referência	Período	Contexto epidemiológico	Local	Taxas
Corbella <i>et al</i> , 2000	1992	Epidêmico (surto)	CTI hospitalar, Barcelona, Espanha	0,63 casos/1000 admissões
	1996			1,4 casos/1000 admissões
D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000	Ago 1997-Jan 1998	Endêmico	CTI hospitalar, Nashville, Tennessee, EUA	0,3 casos/1000 pacientes-mês
	Fev-Março 1998	Epidêmico (surto)		1,6 casos/1000 pacientes-mês
Augenbraun <i>et al</i> , 2009	2006		Nova Iorque, EUA	
		Endêmico	CTI hospital 1	1,80 isolados/1000 pacientes-dia
		Epidêmico (surto)	CTI hospital 2	4,30 isolados/1000 pacientes-dia
		Endêmico	CTI hospital 3	4,90 isolados/1000 pacientes-dia
		Endêmico	CTI hospital 4 ^a	1,30 isolados/1000 pacientes-dia
		Endêmico	CTI hospital 5	1,41 isolados/1000 pacientes-dia
		Endêmico	CTI hospital 6	3,80 isolados/1000 pacientes-dia
		Endêmico	CTI hospital 7	4,30 isolados/1000 pacientes-dia
		Endêmico	CTI hospital 8	0,51 isolados/1000 pacientes-dia
		Endêmico	CTI hospital 9	0,96 isolados/1000 pacientes-dia
Endêmico	CTI hospital 10	1,42 isolados/1000 pacientes-dia		

Tabela 2 (continuação)

Rodriguez-Baño <i>et al</i> , 2009	1994-1995	Endêmico	Hospital em Sevilha, Espanha	0,082 casos/1000 admissões	
	1996-1997			0,046 casos/1000 admissões	
	1998-2003			0,003 casos/1000 admissões	
Choi <i>et al</i> , 2010	Jan- Set 2007	Endêmico	CTI hospitalar, Asan-si, Coréia	0–0,154 casos/1000 admissões mensais	
	Outubro 2007	Epidêmico (surto)		0,339 casos/1000 admissões	
Arvaniti <i>et al</i> , 2012	Ago 2008-Jul 2009	Endêmico	CTI hospitalar, Thessaloniki, Grécia	Incidência de 15,7%	
Baang <i>et al</i> , 2012	Jan-Maio 2006	Não caracterizado	Hospital em Philadelphia, EUA		
			Total		0,36 casos/1000 pacientes-dia
	Jun-Ago 2008	Não caracterizado	CTI cirúrgica		2,9 casos/1000 pacientes-dia
			Total		0,87 casos/1000 pacientes-dia
		CTI cirúrgica	11,1 casos/1000 pacientes-dia		

Tabela 2 (continuação)

Martins <i>et al</i> , 2012	Fev 2007-Jun 2008	“Hiperendêmico”	Hospitais em Porto Alegre, Brasil	
			Hospital 1	2,1 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 2	5,5 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 3	4,0 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 4	3,6 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 5	2,5 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 6	5,1 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 7	2,9 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 8	1,1 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 9	0,8 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 10	0,5 casos/1000 pacientes-dia
			Hospital 11	0,4 casos/1000 pacientes-dia
Su <i>et al</i> , 2012	2003	Não caracterizado	121 hospitais em Taiwan	0,06 casos/1000 pacientes-dia
	2008	Não caracterizado		0,12 casos/1000 pacientes-dia
Cho <i>et al</i> , 2014	2007	Não caracterizado	Hospital em Jinju, Coréia	0,35 casos/1000 pacientes-dia
	2010	Não caracterizado		0,46 casos/1000 pacientes-dia
	2012	Não caracterizado		0,06 casos/1000 pacientes-dia
Latibeaudiere <i>et al</i> , 2015	Nov 2010-Nov 2011	Não caracterizado	CTI hospitalar na Flórida, EUA	5,59 casos/1000 pacientes-dia
Moghnieh <i>et al</i> , 2016	Jun 2012-Jul 2013	Epidêmico (intermitentes surtos)	CTI hospitalar, Líbano	Incidência de 15,6%

^aACMR foi definido como resistente a ceftazidima

Tabela 3: Taxas de ocorrência de *Acinetobacter* spp. (sensível e resistente a carbapenêmicos) entre estudos que apresentam dados de incidência ou densidade de incidência:

Referência	Período	Contexto epidemiológico	Local	Taxas
Reddy <i>et al</i> , 2010	2003	Não caracterizado	8 hospitais em Detroit, EUA	1,7 casos/1000 pacientes-dia
	2004	Não caracterizado		1,7 casos/1000 pacientes-dia
	2005	Não caracterizado		2,8 casos/1000 pacientes-dia
	2006	Não caracterizado		2,3 casos/1000 pacientes-dia
	2007	Não caracterizado		3,6 casos/1000 pacientes-dia
	2008	Não caracterizado		3,7 casos/1000 pacientes-dia

Tabela 3 (continuação)

Suljagig <i>et al</i> , 2011	Jun-Set 1999 (período de guerra)	Não caracterizado	Unidades de hospital militar em Belgrado, Sérvia	
			Cirurgia Plástica e Queimados	3,9 casos/1000 pacientes-dia
			Neurocirurgia	1,7 casos/1000 pacientes-dia
			Urologia	0,9 casos/ 1000 pacientes-dia
			Traumatologia/Ortopedia	2,6 casos/1000 pacientes-dia
			Cirurgia Cardíaca/ Torácica	2,0 casos/1000 pacientes-dia
			Cirurgia Geral/ Vascular	1,4 casos/1000 pacientes-dia
	Jun-Set 2000-2004 (período de paz)	Não caracterizado	Cirurgia Plástica e Queimados	1,3 casos/1000 pacientes-dia
			Neurocirurgia	0,6 casos/1000 pacientes-dia
			Urologia	0,3 casos/1000 pacientes-dia
			Traumatologia/Ortopedia	0,7 casos/1000 pacientes-dia
			Cirurgia Cardíaca/ Torácica	0,6 casos/1000 pacientes-dia
			Cirurgia Geral/ Vascular	0,6 casos/1000 pacientes-dia
				0,4 casos/1000 pacientes-dia
Su <i>et al</i> , 2012	2003	Não caracterizado	121 hospitais em Taiwan	0,41 casos/1000 pacientes-dia
	2008	Não caracterizado		0,27 casos/1000 pacientes-dia

Tabela 3 (continuação)

Villar <i>et al</i> , 2014	Nov 2000	Não caracterizado	Espanha		
			27 hospitais		
			Total	0,39 casos/1000 pacientes-dia	
			Unidades clínicas	0,14 casos/1000 pacientes-dia	
				Unidades cirúrgicas	0,22 casos/1000 pacientes-dia
				CTI	4,35 casos/1000 pacientes-dia
	Fev-Março 2010	Não caracterizado	38 hospitais		
			Total	0,23 casos/1000 pacientes-dia	
Unidades clínicas			0,52 casos/1000 pacientes-dia		
Unidades cirúrgicas			0,05 casos/1000 pacientes-dia		
			CTI	1,23 casos/1000 pacientes-dia	

3.6.3.4. Culturas de vigilância

Programas de controle de infecção e controle de antimicrobianos foram desenvolvidos, estabelecendo medidas específicas com o propósito de conter a disseminação intra e inter-hospitalar de ACMR. Além das medidas de precaução padrão, na ocorrência de surtos institucionais causados por ACMR, há recomendações específicas que devem ser implantadas quando a fonte de transmissão é identificada, ou não. Entre as medidas de que consiste a estratégia de controle quando uma fonte comum de transmissão não é identificada, recomenda-se a realização de culturas de vigilância, já que portadores assintomáticos (pacientes colonizados) podem servir como reservatório hospitalar do ACMR (Chen *et al*, 2015).

Até o momento, foram encontrados apenas 3 estudos avaliando técnicas de rastreamento microbiológico para detecção de ACMR. A determinação do melhor método ou sítio anatômico para triagem dos portadores ainda não está estabelecida. Em estudo que avaliou prospectivamente a sensibilidade das culturas de vigilância, em 22 pacientes recentemente infectados por ACMR, foram coletadas amostras de 6 diferentes sítios anatômicos através de *swabs*. A sensibilidade correspondente a cada sítio foi de 18% para amostra obtida das narinas, 23% para faringe, 13,5% para pele (axilas, virilha e fronte), 14% para reto, 22% para feridas e 29% para aspirado endotraqueal. Não foi encontrada diferença estatística significativa entre os sítios anatômicos em termos de rendimento. A sensibilidade total do método, considerando todos os sítios rastreados, foi de 55%. Embora o rastreamento de múltiplos sítios melhore o desempenho da técnica, o método tem baixa sensibilidade. (Marchaim *et al*, 2007). Notável diferença foi encontrada nos resultados da estimativa de sensibilidade, obtidos em estudo que avaliou prospectivamente culturas de vigilância de 4 diferentes sítios anatômicos. As amostras foram coletadas através de *swabs* e a sensibilidade correspondente a cada sítio foi de 25% para amostras de cateter urinário, 52% para pele (região do esterno), 69% para reto e 80% para aspirado traqueal. Considerando todos os sítios rastreados, a sensibilidade do método foi de 85% (Apisarnthanarak & Warren, 2013).

Outro estudo, realizado com 46 pacientes infectados por ACMR, comparou resultados da estimativa da sensibilidade de culturas de vigilância coletadas através

de *swabs* e através de esponjas de 7 e 3 sítios anatômicos diferentes, respectivamente. Entre as amostras coletadas com esponjas, a estimativa da sensibilidade foi de 82,6% para coxa, 76,1% para braço e 69,6% para testa, enquanto entre as amostras coletadas com *swab* os resultados foram de 21,7% para fossa antecubital, 22,2% para interdígitos do pé, 23,9% para testa, 26,1% para axila, 32,6% para narinas, 48,9% para virilha e 52,2% para mucosa bucal. Os autores demonstraram que mesmo o sítio menos sensível entre as amostras coletadas com esponjas (testa), apresentou maior sensibilidade que o sítio mais sensível, coletado por *swab* (mucosa bucal). Ainda assim, tal desempenho não é suficientemente satisfatório para triagem dos portadores, além de ser mais trabalhoso e, portanto, inviável para implantação de rotina em muitos hospitais (Doi *et al*, 2011).

3.7. Mecanismos de transmissão

O *Acinetobacter* spp. pode ser adquirido diretamente do ambiente, como parece ser o caso das infecções comunitárias e de algumas infecções hospitalares, quando um reservatório ou fonte de contaminação comum são identificados (Villegas & Hartstein, 2003; Eveillard *et al*, 2013; Tajeddin *et al*, 2016). Nas infecções hospitalares, ocorre ainda a transmissão de um paciente para o outro, tendo as mãos dos profissionais de saúde como vetor, e a transmissão indireta, do ambiente para o paciente através das mãos dos profissionais de saúde, já que o *Acinetobacter* spp. permanece viável mesmo em superfícies secas, por um período que varia de 3 dias a 5 meses (Kramer, Schwebke & Kampf, 2006). O surgimento de novos casos ou de um novo surto, após um período livre da ocorrência de *Acinetobacter* spp. , sugere a persistência deste microrganismo no ambiente hospitalar (Bourigault *et al*, 2013).

O papel exercido pelas mãos dos profissionais de saúde contaminadas com *Acinetobacter* spp. foi investigado, demonstrando que a contaminação geralmente é transitória e que varia numa taxa entre 3 a 23% (Fournier & Richet, 2006). A taxa de contaminação de luvas e aventais utilizados pelos profissionais de saúde durante os cuidados assistenciais de pacientes portadores de *Acinetobacter* spp. foi determinada em 38,7% e a taxa de contaminação das mãos após remover as luvas e avental, antes da higienização, foi determinada em 4,5% (Morgan *et al*, 2010).

Estudos avaliando a influência da pressão de colonização também tem demonstrado a importância da transmissão cruzada na aquisição hospitalar de *Acinetobacter* spp. multirresistente. (Arvaniti *et al*, 2012; D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000; DalBen *et al*, 2013; Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral:

Caracterizar a influência da pressão de colonização e da pressão de seleção induzida por antimicrobianos carbapenêmicos e quinolonas no risco de aquisição de isolados de *Acinetobacter baumannii* provenientes de cepas multirresistentes aos antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva de hospital universitário terciário.

4.2. Objetivos específicos:

1. Caracterizar a ocorrência de isolados de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes provenientes de pacientes internados nas unidades de terapia intensiva e sua associação com a pressão de colonização.
2. Caracterizar a associação entre os seguintes fatores e a aquisição de infecção por *Acinetobacter baumannii* multirresistente dentro das UTIs, ajustados pela pressão de colonização: a) sexo; b) idade; c) presença de comorbidades; d) escore de APACHE II; e) uso de ventilação mecânica; f) presença de cateter intravascular; g) presença de sonda vesical de demora; h) tratamento com antibióticos carbapenêmicos ou quinolonas; i) intervenção cirúrgica; j) tempo de permanência na UTI.
3. Realizar análise descritiva das culturas de vigilância para *Acinetobacter baumannii* multirresistente.
4. Realizar análise da sensibilidade das culturas de vigilância na detecção de pacientes portadores de *Acinetobacter baumannii* multirresistente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AJAO, AO; HARRIS, AD; ROGHMANN, MC; JOHNSON, JK; ZHAN, M; MCGREGOR, JC & FURUNO, JP; 2011. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococci* and *Clostridium difficile* acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32: 481-9.
2. ALLEGRANZI, B; NEJAD, SB; COMBESCURE, C; GRAAFMANS, W; ATTAR, H; DONALDSON, L & PITTET, D; 2010. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 6736(10): 61458-4.
3. ALLEN, HK; MOE, LA; RODBUMRER, J; GAARDEN, A & HANDELSMAN, J; 2009. Functional metagenomics reveals diverse beta-lactamases in a remote Alaskan soil. *ISME Journal* 3: 243-51.
4. ANTUNES, LCS; IMPERI, F; CARATTOLI, A & VISCA, P; 2011. Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *PLoS ONE* 6: e22674.
5. ANTUNES, LCS; VISCA, P & TOWNER, KJ; 2014. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease* 71: 292-301.
6. APISARNTHANARAK, A & WARREN, DK; 2013. Screening for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization sites: an implication for combination of horizontal and vertical approaches. *Clin Infect Dis* 56: 1057-9.
7. ARVANITI, K; LATHYRIS, D; RUIJMY, R; HAIDICH, AB; KOULOOURIDA, V; NIKOLAIDIS, P; MATAMIS, D & MIYALIS, S; 2012. The Importance of colonization pressure in multiresistant *Acinetobacter baumannii* acquisition in a Greek intensive care unit. *Critical Care* 16: R102.
8. AUGENBRAUN, MH; CALFEE, DP; CURRIE, BP; FURUYA, EY; HOLZMAN, R; MONTECALVO, MC; PHILLIPS, M; POLSKY, B & SEPKOWITZ, KA; 2009. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in New York city – 10 years into the epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30: 196-7.
9. BAANG, JH; AXELROD, P; DECKER, BK; HUJER, AM; DASH, G; TRUANT, AR; BONOMO, RA & FEKETE, T; 2012. Longitudinal epidemiology of multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter* spp. in a tertiary-care hospital. *Am J Infect Control* 40: 134-7.
10. BELL, BG; SCHELLEVIS, F; STOBBERINGH, E; GOOSSENS, H & PRINGLE, M; 2014. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases* 14: 13.

11. BHULLAR, K; WAGLECHNER, N; PAWLOWSKI, A; KOTEVA, K; BANKS, ED; JOHNSTON, MD; BARTON, H A & WRIGHT, GD; 2012. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS ONE* 7: e34953.
12. BLOEMENDAAL, AL; FLUIT, AC; JANSEN, WM; VRIENS, MR; FERRY, T; ARGAUD, L; AMORIM, JM; RESENDE, AC; PASCUAL, A; LÓPEZ-CERERO, L; STEFANI, S; CASTIGLIONE, G; EVANGELOPOULOU, P; TSIPLAKOU, S; RINKES, IH & VERHOEF, J; 2009. Acquisition and cross-transmission of *Staphylococcus aureus* in European intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30: 117-24.
13. BONTEN, MJM; 2012. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. *Critical Care* 16: 142.
14. BONTEN, MJM; SLAUGHTER, S; AMBERGEN, AW; HAYDEN, MK; VOORHIS, JV; NATHAN, C & WEINSTEIN, RA; 1998. The Role of "Colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant *Enterococci*. *Arch Intern Med* 158: 1127-32.
15. BOURIGAULT, C; CORVEC, S; BRETONNIÈRE, C; GUILLOUZOUIC, A; CRÉMET, L; MARRAILLAC, J; JUVIN, M-E; BEMER, P; LE GALLOU, F; REYNAUD, A; BOUTOILLE, D; VILLERS, D & LEPELLETIER, D; 2013. Investigation and management of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* spread in a French medical intensive care unit: one outbreak may hide another. *Am J Infect Control* 41: 652-3.
16. BOYER, A; DOUSSAU, A; THIÉBAUL, R; VERNIER, AG; TRAN, V; BOULESTREAU, H; BÉBÉAR, C; VARGAS, F; HILBERT, G; GRUSON, D & ROGUES, AM; 2011. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patient's environment. *Critical Care* 15: R55.
17. CARDO, DM & SIMONE, PM; 2005. Monitoring and preventing healthcare-associated infections. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 48: 1043-7.
18. CAVALCANTE, RS; CANET, P & FORTALEZA, CMCB; 2014. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: an appraisal of the effect of colonization pressure. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 46: 593-8.
19. CEPEDA, JA; WHITEHOUSE, T; COOPER, B; HAILS, J; JONES, K; KWAKU, F; TAYLOR, L; HAYMAN, S; COOKSON, B; SHAW, S; KIBBLER, C; SINGER, M; BELLINGAN, G & WILSON, APR; 2005. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* 365: 295-304.
20. CHAN, M-C; CHIU, S-K; HSUEH, P-R; WANG, N-C; WANG, C-C & FANG, C-T; 2014. Risk factors for healthcare-associated extensively drug-resistant

- Acinetobacter baumannii* infections: a case-control study. *PLoS ONE* 9: e85973.
21. CHEN, C-H; LIN, L-C; CHANG, Y-J; CHEN, Y-M; CHANG, C-Y & HUANG, C-C; 2015. Infection control programs and antibiotic control programs to limit transmission of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections: evolution of old problems and new challenges for institutes. *Int J Environ Res Public Health* 12: 8871-82.
 22. CHO, O-H; BAK, MH; BAEK, EH; PARK, KH; KIM, S & BAE, I-G; 2014. Successful control of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Korean university hospital: a 6-year perspective. *Am J Infect Control* 42: 976-9.
 23. CHOI, WS; KIM, SH; JEON, EG; SON, MH; YOON, YK; KIM, J-Y; KIM, MJ; SOHN, JW; KIM, MJ & PARK, DW; 2010. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. *J Korean Med Sci* 25: 999-1004.
 24. CORBELLA, X; MONTERO, A; PUJOL, M; DOMINGUEZ, MA; AYATS, J; ARGERICH, MJ; GARRIGOSA, F; ARIZA, J & GUDIOL, F; 2000. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology* 38: 4086-95.
 25. D'AGATA, EMC; THAYER, V & SCHAFFNER, W; 2000. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 588-91.
 26. DALBEN, MF; BASSO, M; GARCIA, CP; COSTA, SF; TOSCANO, CM; JARVIS, WR; LOBO, RD; OLIVEIRA, SF & LEVIN, AS; 2013. Colonization pressure as a risk factor for colonization by multiresistant *Acinetobacter* spp. and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clinics* 68: 1128-33.
 27. DANCER, SJ; COYNE, M; SAMAVEDAM, S; KENNEDY, J & WALLACE, PGM; 2006. MRSA acquisition in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 34: 10-17.
 28. DIANCOURT, L; PASSET, V; NEMEC, A; DIJKSHOORN, L & BRISSE, S; 2010. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS ONE* 5: e10034.
 29. DOI, Y; ONHOHA, EO; ADAMS-HADUCH, JM; PAKSTIS, DL; MCGAHA, TL; WERNER, CA; PARKER, BN; BROOKS, MM; SHUTT, KA; PASCULLE, AW; MUTO, CA & HARRISON, LH; 2011. Screening for *Acinetobacter baumannii* colonization by use of sponges. *Journal of Clinical Microbiology* 49: 154-8.

30. DREES, M; SNYDMAN, DR; SCHMID, CH; BAREFOOT, L; HANSJOSTEN, K; VUE, PM; CRONIN, M; NASRAWAY, SA & GOLAN, Y; 2008. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant *Enterococci*. *Clin Infect Dis* 46: 678-85.
31. DUBBERKE, ER; RESKE, KA; YAN, Y; OLSEN, MA; McDONALD, LC & FRASER, VJ; 2007. *Clostridium difficile*-associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis* 45: 1543-9.
32. DUBBERKE, ER; RESKE, KA; YAN, Y; OLSEN, MA; McMULLEN, KM; MAYFIELD, JL; McDONALD, LC & FRASER, VJ; 2007. Evaluation of *Clostridium difficile*-associated disease pressure as a risk factor for *C. difficile*-associated disease. *Arch Intern Med* 167: 1092-7.
33. ELLIS, D; COHEN, B; LIU, J & LARSON, E; 2015. Risk factors for hospital-acquired antimicrobial-resistant infection caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 4: 40.
34. EVEILLARD, M; KEMPF, M; BELMONTE, O; PAILHORIÈS, H & JOLY-GUILLOU, ML; 2013. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *International Journal of Infectious Diseases* 17: e802-5.
35. FALAGAS, ME & KARAGEORGOPOULOS, DE; 2008. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR) and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis* 46: 1121-2.
36. FALAGAS, ME; KARVELI, EA; KELESIDIS, I & KELESIDIS, T; 2007. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 857-68.
37. FALAGAS, ME; KOLETZI, PK & BLIZIOTIS, IA; 2006. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology* 55: 1619-29.
38. FALAGAS, ME & KOPTERIDES, P; 2006. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *Journal of Hospital Infection* 64: 7-15.
39. FORTALEZA, CMC; FREITAS, FM & LAUTERBACH, GP; 2013. Colonization pressure and risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical surgical intensive care unit in Brazil. *Am J Infect Control* 41: 263-5.
40. FOURNIER, PE & RICHET, H; 2006. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 42: 692-9.

41. GONZALEZ-VILLORIA, AM & VALVERDE-GARDUNO, V; 2016. Antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* increasing success remains a challenge as a nosocomial pathogen. *Journal of Pathogens* 2016: ID 7318075.
42. GORDON, NC & WAREHAM, DW; 2010. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* 35: 219-26.
43. HARRIS, AD; KARCHMER, TB; CARMELI, Y & SAMORE, MH; 2001. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis* 32: 1055-61.
44. HENIG, O; WEBER, G; HOSHEN, MB; PAUL, M; GERMAN, L; NEUBERGER, A; GLUZMAN, I; BERLIM, A; SHAPIRA, C & BALICER, RD; 2015. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34: 2063-8.
45. HUANG, X-Z; CHAHINE, MA; FRYE, JG; CASH, DM; LESHO, EP; CRAFT, DW; LINDLER, LE & NIKOLICH, MP; 2012. Molecular analysis of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from US service members wounded in Iraq, 2003-2008. *Epidemiol Infect* 140: 2302-7.
46. JACOBY, TS; KUCHENBECKER, RS; SANTOS, RP; MAGEDANZ, L; GUZZATO, P & MOREIRA, LB; 2010. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 75: 23-7.
47. KRAEMER, A; SCHWEBKE, I & KAMPF, G; 2006. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? *BMC Infectious Diseases* 6: 130.
48. KUPLICH, NM; GASTAL, SL; DEUTSCHENDORF, C; JACOBY, TS; LOVATTO, CG; KONKEWICZ, LR; PIRES, MR; MACHADO, DP; AQUINO, VR & DOS SANTOS, RP; 2011. Política de prevenção da disseminação de germes multirresistentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA* 31: 80-9.
49. LATIBEAUDIÈRE, R; ROSA, R; LAOWANSIRI, P; ARHEART, K; NAMIAS, N & MUNOZ-PRICE, LS; 2015. Surveillance cultures growing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* predict the development of clinical infections: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 60: 415-22.
50. LUCET, J-C; PAOLETTI, X; LOLOM, I; PAUGAM-BURTZ, C; TROUILLET, J-L; TIMSIT, J-F; DEBLANGY, C; ANDREMONT, A & REGNIER, B; 2005. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med* 31: 1051-7.
51. LUYT, CE; BRÉCHOT, N; TROUILLET, JL & CHASTRE, J; 2014. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care* 18: 480.

52. MANIKAL, VM; LANDMAN, D; SAURINA, G; OYDNA, E; LAL, H & QUALE, J; 2000. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 31: 101-6.
53. MARCHAIM, D; NAVON-VENEZIA, S; SCHWARTZ, D; TARABEIA, J; FEFER, I; SCHWABER, MJ & CARMELI, Y; 2007. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology* 45: 1551-5.
54. MARTÍNEZ, JA; RUTHAZER, R; HANSJOSTEN, K; BAREFOOT, L & LSNYDMAN, DR; 2003. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant *Enterococci* in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 163: 1905-12.
55. MARTINS, AF; KUCHENBECKER, RS; PILGER, KO; PAGANO, M; BARTH, AL; CMCIES-PMPA/SMS TASK FORCE; 2012. High endemic levels of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitals in southern Brazil. *Am J Infect Control* 40: 108-12.
56. McDONALD, LC; BANERJEE, SN; JARVIS, WR & NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM; 1999. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987 – 1996. *Clin Infect Dis* 29: 1133-7.
57. MOGHNIEH, R; SIBLANI, L; GHADBAN, D; MCHAD, E; ZEINEDDINE, R; ABDALLAH, D; ZIADE, F; SINNO, L; KIWAN, O; KERBAJ, F & IMAD, E; 2016. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Lebanese intensive care unit: risk factors for acquisition and determination of a colonization score. *Journal of Hospital Infection* 92: 47-53.
58. MORGAN, DJ; LIANG, SY; SMITH, CL; JOHNSON, JK; HARRIS, AD; FURUNO, JP; THOM,KA; SNYDER,GM; DAY,HR & PERENCEVICH, EN; 2010. Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31: 716-21.
59. MOUTON, JW; AMBROSE, PG; CANTON, R; DRUSANO, GL; HARBARTH, S; MacGOWAN, A, THEURETZBACHER, U & TURNIDGE, J; 2011. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resistance Updates* 14: 107-17.
60. MULLER AA; MAUNY, F; BERTIN, M; CORNETTE, C; LOPEZ-LOZANO, J-M; VIEL, JF; TALON, DR & BERTRAND, X; 2003. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 36: 971-8.
61. MUNOZ-PRICE, LS; ARHEART, K; NORDMANN, P; BOULANGER, AE; CLEARY, T; ALVAREZ, R; PIZANO, L; NAMIAS, N; KETT, DH & POIREL,L;

2013. Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med* 41: 2733-42.
62. OBEDAIT, N; JAWDAT, F; AL-BAKRI, AG & SHEHABI, AA; 2014. Major biologic characteristics of *Acinetobacter baumannii* isolates from hospital environmental and patients' respiratory tract sources. *Am J Infect Control* 42: 401-4.
63. O'SHEA, MK; 2012. *Acinetobacter* in modern warfare. *International Journal of Antimicrobial Agents* 39: 363-75.
64. PAPHITOU, NI; 2013. Antimicrobial resistance: action to combat the rising microbial challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents* 42S: S25-8.
65. PARK, YS; LEE, H; LEE, KS; HWANG, SS; CHO, YK; KIM, HY; UH, Y; CHIN, BS; HAN, SH, JEONG, SH; LEE, K & KIM, JM; 2010. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for acquisition and prevalent OXA-type carbapenemases – a multicentre study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 36: 430-5.
66. PELEG, AY; BREIJ, A; ADAMS, MD; CERQUEIRA, GM; MOCALI, S; GALARDINE, M; NIBBERING, PH; EARL, AM; WARD, DV; PATERSON, DL; STEIFERT, H & DIJKSHOORN, L; 2012. The success of *Acinetobacter* species; genetic, metabolic and virulence attributes. *PLoS ONE* 7: e46984.
67. PENG, C; ZONG, Z & FAN, H; 2012. *Acinetobacter baumannii* isolates associated with community-acquired pneumonia in West China. *Clinical Microbiology and Infection* 18: E491-3.
68. PUZNIAK, LA; LEET, T; MAYFIELD, J; KOLLEF, M & MUNDY, LM; 2002. To gown or not to gown: the effect on acquisition of vancomycin-resistant *Enterococci*. *Clin Infect Dis* 35: 18-25.
69. PUZNIAK, LA; MAYFIELD, J; LEET, T; KOLLEF, M & MUNDY, L M; 2001. Acquisition of vancomycin-resistant *Enterococci* during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 33: 151-7.
70. QUEENAN, AM & BUSH, K; 2007. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 20: 440-58.
71. REDDY, T; CHOPRA, T; MARCHAIM, D; POGUE, JM; ALANGADEN, G; SALIMNIA, H; BOIKOV, D; NAVON-VENEZIA, S; AKINS, R; SELMAN, P; DHAR, S & KAYE, KS; 2010. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from a metropolitan Detroit health system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54: 2235-8.
72. RICE, LB; 2008. The Maxwell Finland lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 46: 491-6.

73. RODRÍGUEZ-BAÑO, J; GARCIA, L; RAMÍREZ, E; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L; MUNIAIN, MA; FERNÁNDEZ-CUENCA, F; BELTRÁN, M; GÁLVEZ, J; RODRÍGUEZ, JM; VELASCO, C; MORILLO, C; PEREZ, F; ENDIMIANI, A; BONOMO, RA & PASCUAL, A; 2009. Long-term control of hospital wide endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive “bundle” approach. *Am J Infect Control* 37: 715-22.
74. ROSENTHAL, VD; MAKI, DG; JAMULITRAT, S; MEDEIROS, EA; TODI, SK; GOMEZ, DY; LEBLEBICIOGLU, H; KHADER, IA; NOVALES, MGM; BERBA, R; WONG, FMR; BARKAT, A; PINO, OR; DUEÑAS, L; MITREV, Z; BIJIE, H; GURSKIS, V; KANJ, SS; MAPP, T; HIDALGO, RF; JABALLAH, NB; RAKA, L; GIKAS, A; AHMED, A; THU, LTA & SIRITT, MEG; 2010. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 38: 95-106.
75. ROSENTHAL VD, BIJIE H, MAKI DG, MEHTA Y, APISARNTHANARAK A, MEDEIROS EA, LEBLEBICIOGLU H, FISHER D, ÁLVAREZ-MORENO C, KHADER IA, DEL ROCÍO GONZÁLEZ MARTÍNEZ M, CUELLAR LE, NAVOANG JA, ABOUQAL R, GUANCHE GARCELL H, MITREV Z, PIREZ GARCÍA MC, HAMDI A, DUEÑAS L, CANCEL E, GURSKIS V, RASSLAN O, AHMED A, KANJ SS, UGALDE OC, MAPP T, RAKA L, YUET MENG C, THU LE TA, GHAZAL S, GIKAS A, NARVÁEZ LP, MEJÍA N, HADJIEVA N, GAMAR ELANBYA MO, GUZMÁN SIRITT ME, JAYATILLEKE K; **INICC MEMBERS**; 2012. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control* 40: 396-407.
76. SCHRECKENBERGER, PC; DANESHVAR, MI & HOLLIS, DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other Nonfermentative gram-negative rods. In: MURRAY, PR; BARON, EJ; JORGENSEN, JH; LANDRY, ML & PFALLER, MA. (eds.) **Manual of Clinical Microbiology**. 9th ed. Washington: ASM Press, 2007. v.2. p.770-802.
77. SCOTT, P; DEYE, G; SRINIVASAN, A; MURRAY, C; MORAN, K; HULTEN, E; FISHBAIN, J; CRAFT, D; RIDDELL, S; LINDLER, L; MANCUSO, J; MILSTREY, E; BAUTISTA, CT; PATEL, J; EWELL, A; HAMILTON, T; GADDY, C; TENNEY, M; CHRISTOPHER, G; PETERSEN, K; ENDY, T & PETRUCCELLI, B; 2007. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis* 44: 1577-84.
78. STEIN, RA; 2011. Antibiotic resistance: a global, interdisciplinary concern. *The American Biology Teacher* 73: 314-21.
79. SU, C-H; WANG, J-T; HSIUNG, CA; CHIEN, L-J; CHI, C-L; YU, H-T; CHANG, F-Y & CHANG, SC; 2012. Increase of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in acute care hospitals in Taiwan: association with hospital antimicrobial usage. *PLoS ONE* 7: e37788.

80. SULJAGIC, V; JEVTIC, M; DJORDJEVIC, B; ROMIC, P; ILIC, R; STANKOVIC, N; MILOVIC, N; NOVAKOVIC, M; KOZARSKI, J; ROGANOVIC, Z; POPOVIC, Z & JOVELIC, A; 2011. Epidemiology of nosocomial colonization/infection caused by *Acinetobacter* spp. In patients of six surgical clinics in war and peacetime. *Vojnosanit Pregl* 68: 661-8.
81. TAJEDDIN, E; RASHIDAN, M; RAZAGHI, M; JAVADI, SSS; SHERAFAT, SJ; ALEBOUYEH, M; SARBAZI, MR; MANSOURI, N & ZALI, MR; 2016. The role of the intensive care unit environment and health-care workers in the transmission of bacteria associated with hospital acquired infections. *Journal of Infection and Public Health* 9: 13-23.
82. VAN DE SANDE-BRUINSMA, N; GRUNDMANN, H; VERLOO, D; TIEMERSMA, E; MONEN, J; GOOSSENS, H; FERRECH, M; EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM; EUROPEAN SURVEILLANCE ANTIMICROBIAL CONSUMPTION PROJECT GROUPS; 2008. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerging Infectious Diseases* 14: 1722-30.
83. VILLAR, M; CANO, ME; GATO, E; GARNACHO-MONTERO, J; CISNEROS, JM; ALEGRÍA, CR; FERNÁNDEZ-CUENCA, F; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L; VILA, J; PASCUAL, A; TOMÁS, M; BOU, G; RODRÍGUEZ-BAÑO, J & GEIH/GEMARA/REIPI-Ab20101 GROUP; 2014. Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection. A reappraisal. *Medicine* 93: 202-10.
84. VILLEGAS, MV & HARTSTEIN, AI; 2003. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24: 284-95.
85. WILLIAMS, VR; CALLERY, S; VEARNCOMBE, M & SIMOR, AE; 2009. The Role of colonization pressure in nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 37: 106-10.
86. WINSTON, LG; CHARLEBOIS, ED; PANG, S; BANGSBERG, DR; PERDREAU-REMYNGTON, F & CHAMBERS, HF III; 2004. Impact of a formulary switch from ticarcillin-clavulanate to piperacillin-tazobactam on colonization with vancomycin-resistant *Enterococci*. *Am J Infect Control* 32: 462-9.
87. ZARRILLI, R; POURNARAS, S; GIANNOULI, M & TSAKRIS, A; 2013. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *International Journal of Antimicrobial Agents* 41: 11-19.
88. ZHOU, H-Y; YUAN, Z; DU, Y-P; 2014. Prior use of four procedures increases the risk of *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia among patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infection Diseases* 22: 25-30.

6. ARTIGO Nº 1

Pressão de colonização como fator de risco para aquisição de *Acinetobacter baumannii* multirresistente em Centros de Tratamento Intensiva com baixa endemicidade

Colonization pressure as a risk factor for the acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in low endemic levels in intensive care units

Autores: Eliane Würdig Roesch, Luciano Selbach, Nádía Mora Kuplich, Loriane Rita Konkewicz, Cristofer Farias da Silva, Ricardo de Souza Kuchenbecker

Periódico a ser enviado: American Journal of Infection Control

Resumo:

Introdução: A pressão de colonização (PC) representa a estimativa da probabilidade de transmissão cruzada de microrganismos entre pacientes dentro de uma unidade ou hospital. Pouco se sabe sobre a influência das bactérias Gram negativas na pressão de colonização comparativamente às Gram positivas. Nosso estudo investigou o papel da PC e outros fatores preditores no risco de aquisição de *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ACMR) em Centros de Terapia Intensiva (CTI) na vigência de baixos níveis endêmicos desta bactéria.

Métodos: Coorte retrospectiva realizada em hospital universitário terciário entre junho de 2009 a maio de 2012. Foram incluídos todos os pacientes adultos, maiores de 18 anos, consecutivamente internados no CTI, submetidos pelo menos a uma oportunidade de rastreamento semanal para pesquisa de ACMR durante o período da internação, na ausência de diagnóstico prévio de colonização/infecção por ACMR. Pacientes em que ACMR foi isolado nas primeiras 48 horas de internação ou com tempo de permanência no CTI igual ou inferior a 48 horas foram excluídos do estudo. Foi considerada somente a primeira internação de cada paciente durante o período avaliado. A PC foi estimada em nível individual como a proporção mensal de pacientes-dia identificados como portadores de ACMR no CTI X 100 no mês em que ocorreu a aquisição de ACMR, óbito ou alta da unidade. Além da PC, fatores como a presença de comorbidades, idade, sexo, escore APACHE II, cirurgia, uso de cateter vascular central, sonda vesical de demora, ventilação mecânica, antibioticoterapia com carbapenêmicos e/ou quinolonas e tempo de permanência no CTI foram investigados como preditores durante a hospitalização mediante análise univariável e multivariável.

Resultados: Foram admitidos no CTI durante o período estudado 2561 pacientes, dos quais 1706 foram rastreados para pesquisa de ACMR e 1375 perfizeram os critérios de elegibilidade. Destes, 75 (5,4%) adquiriram ACMR durante a internação no CTI. A densidade de incidência de ACMR no CTI variou entre zero a 10,6 casos/1000 pacientes-dia e os valores mensais da PC entre zero a 26,8%. Manifestações do trato digestivo (RR = 2,13; IC 1,22 – 3,69), diagnóstico de trauma e complicações relacionadas ao mesmo (RR = 2,39; IC 1,01 – 5,66) e a pressão de

colonização (RR = 1,08; IC 1,06 – 1,10) foram identificados como fatores de risco independentes para aquisição de ACMR na análise multivariável.

Conclusão: A pressão de colonização por ACMR esteve associada a risco de aquisição da bactéria em pacientes adultos submetidos à terapia intensiva mesmo num contexto de baixos níveis endêmicos, mesmo considerando-se a presença de outros fatores de risco já tradicionalmente conhecidos.

Palavras-chave: pressão de colonização, *Acinetobacter baumannii*, resistência a carbapenêmicos, infecção hospitalar.

Abstract:

Introduction: Colonization pressure (CP) can represent an estimative of the probability of cross-transmission of a particular organism within a defined hospital unit or hospital. Few studies assessed the role of gram-negative bacteria risk of acquisition in CP in comparison to the gram-positive. The primary aim of this study was to evaluate the role of CP and other risk factors in the acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii* (MRAB) in low endemic levels in intensive care units (ICU).

Methods: This was a retrospective cohort study conducted at a tertiary hospital from June 2009 to May 2012. We included all consecutive adult patients admitted to ICU without previous diagnosis of MRAB colonization/infection, who had at least 1 weekly surveillance cultures performed during their stay at ICU. Patients who stayed in the ICU for less than 48 hours, as well as those in whom MRAB was detected within the first 48 hours in the unit, were excluded from the cohort. Only the first ICU admission per patient was included in the analysis. CP was estimated individually as a monthly proportion of the number of patient-days positive to MRAB in ICU X100 in the month of MRAB acquisition, death or discharge. Multivariate analysis to determine risk factors for the MRAB acquisition was performed including additional variables such as patients' demographic data, comorbidities, APACHE II score, performance of surgery, duration of ICU admission, quinolones or carbapenems antibiotic exposure and the use of mechanical ventilation, arterial/central venous catheter and/or urinary catheter.

Results: 2561 patients were admitted to ICU during the studied period, 1706 were screened to surveillance cultures, and 1375 met inclusion criteria for the study. Of which, 75 (5.45%) acquired MRAB during ICU stay. The incident rates of MRAB ranged from 0 to 10.6 cases/1000 patient-days. CP ranged from 0 to 26.8%. Trauma (RR = 2.39; IC 1.01 – 5.66), gastrointestinal diseases (RR = 2.13; IC 1.22 – 3.69) and the CP (RR = 1.08; IC 1.06 – 1.10) were identified as independent risk factors for acquisition of MRAD at multivariate analysis.

Conclusion: The CP was associated to the risk of acquisition of MRAB by the patients admitted to ICU despite the low endemic levels and other risk traditional factors included in the multivariate analysis.

Introdução

A PC compreende a proporção de pacientes colonizados ou infectados por um microrganismo em particular, numa determinada unidade hospitalar em determinado período de tempo [Bonten *et al*, 1998]. Representa a estimativa da probabilidade de transmissão cruzada de microrganismos entre pacientes. Estudos demonstraram associação entre a PC e o risco de aquisição de bactérias multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) [Bloemendaal *et al*, 2009; Cepeda *et al*, 2005; Dancer *et al*, 2006; Lucet *et al*, 2005; Muller *et al* 2003; Williams *et al*, 2009], *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) [Bonten *et al*, 1998; Drees *et al*, 2008; Martinez *et al*, 2003; Puzniak *et al* 2001; Puzniak *et al* 2002; Winston *et al*, 2004] e *Clostridium difficile* [Dubberke, Reske, Yan, Olsen, McDonald *et al*, 2007; Dubberke, Reske, Yan, Olsen, McMullen *et al*, 2007]. A PC pode ser utilizada ainda para quantificar a carga de bactérias resistentes em uma unidade hospitalar, além de permitir estimar o impacto sobre a frequência de transmissão cruzada de uma bactéria após a implantação de intervenções como a higienização das mãos, por exemplo, avaliada empiricamente na transmissão de isolados de MRSA [Ajao *et al*, 2011; Bonten, 2012; Bloemendaal *et al*, 2009; Cepeda *et al*, 2005; Dancer *et al*, 2006; Lucet *et al*, 2005; Muller *et al* 2003; Williams *et al*, 2009].

A PC tem sido menos estudada em relação ao risco de aquisição de bactérias Gram negativas multirresistentes proporcionalmente aos Gram positivos como MRSA e VRE, como é o caso do *Acinetobacter baumannii*. A colonização por ACMR é fator preditor para o desenvolvimento de infecção clínica (RR = 5,9; IC95%: 3,8 – 9,3) [Latibeaudiere *et al*, 2015]. Além da transmissão cruzada e da transmissão pelo ambiente como vias exógenas de aquisição, vias endógenas, envolvendo a translocação bacteriana e mecanismos de pressão seletiva relacionada ao uso de antibióticos são fatores implicados. Nestes casos, por vezes torna-se difícil estabelecer o papel exercido pela transmissão cruzada e, conseqüentemente, a PC. Alguns estudos identificaram associação entre PC e a aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* e/ou *Acinetobacter* spp. multirresistente em centros de terapia intensiva

[Arvaniti *et al*, 2012; Boyer *et al*, 2011; Cavalcante *et al*, 2014; Corbella *et al*, 2000; D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000; DalBen *et al*, 2013; Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013]. A associação entre PC e o risco de aquisição de microrganismos no contexto hospitalar implica que os estudos avaliando fatores de riscos para aquisição (colonização e infecção) não apenas caracterizem a influência deste fator como também o considerem nas avaliações de intervenções de prevenção e controle de infecções [Bonten, 2012]. Isso significa considerar que, em contextos em que a transmissão cruzada possui relevância, a determinação dos fatores de risco para colonização e infecção, explorem igualmente a influência da PC.

Diferentes fatores de risco para a aquisição de ACMR já foram avaliados, entre os quais: o uso prévio de antimicrobianos (carbapenêmicos, cefalosporinas de 3ª geração, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e metronidazol), necessidade de ventilação mecânica invasiva, tempo de permanência em CTI, gravidade da doença, sexo masculino, realização de procedimentos invasivos, presença de múltiplas comorbidades, terapia imunossupressora [Chan *et al*, 2014; Ellis, Liu & Larson, 2015; Falagas & Kopterides, 2006; Henig *et al*, 2015; Park *et al*, 2010; Zhou, Yuan & Du, 2014]. Entretanto, a maior parte dos estudos não incluiu a avaliação da PC na análise dos fatores de risco para aquisição. Além disso, parcela importante desses estudos não descreveu o contexto epidemiológico onde foram realizados, permitindo caracterizá-lo como epidêmico (durante a vigência de surto) ou endêmico em relação ao ACMR. Durante o surto ocorrido em Nova Iorque em 1997, 50% das cepas de *Acinetobacter* spp. identificadas em 11 dos 15 hospitais envolvidos eram resistentes a carbapenêmicos. Entretanto, o estudo não apresentou taxas de identificação do microrganismo permitindo caracterizá-las como endêmicas ou epidêmicas, tampouco estimar sua magnitude [Manikal *et al*, 2000]. Dez anos após o início dos surtos causados por ACMR naquela região, 10 hospitais estimaram taxas de isolamento do microrganismo em CTIs. A taxa média de isolamento de ACMR nas instituições foi 1,84 casos/1000 pacientes-dia, variando entre 0,51 e 4,9 casos/1000 pacientes-dia. Um outro hospital relatou taxa de 4,30 casos de ACMR/1000 pacientes-dia, estimada em contexto epidêmico [Augenbraun *et al*, 2009]. Outro estudo realizado durante a

ocorrência de surto causado por ACMR em CTI de hospital situado em Barcelona estimou a incidência de, respectivamente, 0,6 e 1,4 casos/1000 admissões em 1992 e 1996 [Corbella *et al*, 2000].

Pelo menos sete estudos observacionais exploraram a associação entre PC e o risco de aquisição (colonização/infecção) de ACMR em CTI, sendo dois realizados em contextos epidêmicos [Corbella *et al*, 2000; D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000]; dois em contexto "hiperendêmico" [Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013; DalBen *et al*, 2013], sendo um estudo onde a PC avaliada compreendeu casos isolados de ACMR e de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos [DalBen *et al*, 2013]; um em contexto endêmico [Arvaniti *et al*, 2012]; um em contextos endêmico e epidêmico [Moghnieh *et al*, 2016] e um no qual não foi possível determinar o contexto epidemiológico [Cavalcante *et al*, 2014]. Os estudos utilizaram diferentes definições para a caracterização da PC exercida por ACMR [Arvaniti *et al*, 2012; Cavalcante *et al*, 2014; Corbella *et al*, 2000; DalBen *et al*, 2013; D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000; Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013; Moghnieh *et al*, 2016] e identificaram distintos fatores associados à aquisição (colonização/infecção) da bactéria: colonização prévia (RC = 35,30; IC95%: 7,20 – 173,10) [Corbella *et al*, 2000]; uso prévio de antimicrobianos (RC = 1,24; IC95%: 1,12– 1,38) [Arvaniti *et al*, 2012], uso de carbapenêmicos (RC = 4,58; IC95%: 1,34 – 15,60) [Corbella *et al*, 2000], carbapenêmicos (RC = 10,96; IC95%: 2,90 – 41,40) e metronidazol (RC = 5,34; IC95%: 2,12 – 13,44) [Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013], carbapenêmicos ou piperacilina/tazobactam (RC = 4,20; IC95%: 1,65 – 11,81) [Moghnieh *et al*, 2016]; escores de APACHE II (RC = 1,11; IC95%: 1,06 – 1,16) [DalBen *et al*, 2013]; sexo masculino (RC = 2,24; IC95%: 1,24 – 4,05) [DalBen *et al*, 2013]; nutrição parenteral (RC = 15,12; IC95%: 3,97– 57,66) e cateter venoso central (RC = 3,95; IC95%: 1,16 – 13,45) [Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013]; sonda vesical > 6dias (RC = 16,98; IC95%: 3,96 – 49,56) e nutrição parenteral (RC = 5,44; IC95%: 1,43 – 20,68) [Moghnieh *et al*, 2016]; procedimento cirúrgico (RC = 2,86; IC95%: 1,11 – 7,33) [Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013]; internação por motivo clínico (RC = 5,11; IC95%: 1,31 – 19,93) [Arvaniti *et al*, 2012] e duração da ventilação mecânica (RC =

1,08; IC95%: 1,04 – 1,13) [Arvaniti *et al*, 2012]. Cinco estudos demonstraram associação entre PC e o risco de aquisição do ACMR ($r = 0,379$) [Arvaniti *et al*, 2012], (RC = 1,73; IC95%: 1,21 – 2,47) [Corbella *et al*, 2000], (OR = 1,02; IC95%: 1,01 – 1,04) [DalBen *et al*, 2013], (RC = 1,10; IC95%: 1,01 – 1,20) [D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000], (RC = 2,38; IC95%: 1,48 – 3,57) [Moghnieh *et al*, 2016] e um não identificou associação, sendo este o único realizado em CTI que atende a pacientes queimados [Cavalcante *et al*, 2014]. Para além da heterogeneidade dos fatores de risco avaliados e das diferentes definições da PC, cabe considerar que esses estudos também possam ter enfrentado alguma limitação em transpor resultados agregados, relacionados às estimativas da PC, para a análise em nível individual, como fatores de risco associados aos pacientes [Harbarth *et al*, 2001].

O objetivo do presente estudo foi investigar a PC como fator de risco para a aquisição de ACMR (colonização e infecção) no contexto de baixos níveis endêmicos em Centro de Tratamento Intensivo.

Metodologia

Delineamento

O estudo consistiu numa coorte retrospectiva de todos os pacientes adultos, maiores de 18 anos de idade, consecutivamente internados no período de junho de 2009 a maio de 2012 no CTI adulto, em hospital universitário terciário com 834 leitos, situado no sul do Brasil. Trata-se de um CTI que atende pacientes clínicos e cirúrgicos, exceto trauma, caracterizado por cinco subunidades, correspondendo a 21 leitos (Área 1), 13 (Área 2), 8 (Área 3), 9 (CTI cardíaca) e 3 leitos (Sala de recuperação). Foram incluídos todos os pacientes submetidos pelo menos a um rastreamento semanal para ACMR durante o período de internação no CTI, considerando-se, para fins do presente estudo, somente a primeira internação do paciente durante o período avaliado. Pacientes com tempo de permanência no CTI

igual ou inferior a 48 horas e pacientes com colonização/infecção prévia por ACMR ou detectada em até 48 horas após a admissão foram excluídos da coorte. O desfecho estudado foi aquisição de ACMR durante o período de estadia nesta unidade. Como tempo de permanência em risco de aquisição do ACMR foi considerado o período transcorrido entre a admissão e a detecção de cultura positiva para o microrganismo, óbito, alta do CTI ou término do período em estudo. O paciente foi considerado como portador de ACMR se teve pelo menos uma amostra clínica ou cultura de vigilância positiva.

Os pacientes em que ACMR foi isolado em amostra clínica ou amostra de rastreamento obtida antes de 48 horas de admissão no CTI, ou obtida em internação prévia em outra unidade, foram considerados como casos importados e excluídos da análise, mas contabilizados na estimativa da PC avaliada pelo estudo. Os casos caracterizados como importados foram considerados como portadores do ACMR durante todo o período de internação e também durante reinternações, caso tenham ocorrido. Da mesma maneira, pacientes com ACMR isolado durante a primeira internação e que necessitaram reinternar no CTI foram considerados como portadores durante todo o período da reinternação. A aquisição durante a hospitalização no CTI foi definida como o isolamento de ACMR em pelo menos uma amostra clínica ou cultura de vigilância obtida 48 horas após a admissão. Os pacientes que adquiriram ACMR no CTI foram considerados como portadores a partir da data da primeira amostra positiva até o momento da alta ou óbito e durante internações seguintes, caso tenham ocorrido.

Medidas de precaução de infecções

Os pacientes foram atendidos mediante a utilização de medidas de precaução padrão [Garner, 1996]. O CTI possui rotina de incentivo à higienização das mãos com álcool gel antes e depois do contato com pacientes e superfícies de contato. A Comissão de Controle de Infecção (CCIH) do hospital monitora as taxas de adesão às medidas de precaução por contato e higienização das mãos, fornecendo *feedback*

para o CTI mensalmente. A CCIH mantém rotina de vigilância epidemiológica mediante busca ativa realizada diariamente no CTI, considerando os critérios do Center for Disease Control/Healthcare Safety Network (CDC/HSN) para a caracterização das infecções hospitalares [Garner *et al*, 1988; Horan, Andrus & Dudeck, 2008]. A CCIH estabelece políticas de uso de antimicrobianos baseados nos dados epidemiológicos da instituição e revisa todas as prescrições destes medicamentos mediante formulário eletrônico online. Os pacientes identificados como portadores do ACMR são cuidados por profissionais de saúde adotando medidas de precaução por contato, incluindo aventais e luvas descartáveis. A definição de ACMR, estabelecida pela CCIH, caracteriza-se como a resistência a antibióticos carbapenêmicos. Considerando que o CTI possui apenas cinco leitos para isolamento, a área 2 foi dedicada a receber pacientes colonizados/infectados por ACMR como estratégia de coorte. Nesta subunidade, os leitos são separados por divisórias fixas, enquanto nas áreas 1 e 3 os pacientes são alojados em área física comum, separados apenas por cortinas. Para pacientes transferidos a partir de outros hospitais, medidas de precaução de contato foram adotadas até que os resultados do rastreamento estivessem disponíveis.

As recomendações de medidas de precaução e controle para pacientes portadores de ACMR seguiram as mesmas estabelecidas para outros pacientes portadores de germes multirresistentes conforme descrito acima [Kuplich *et al*, 2011]. Em maio de 2009, por determinação da CCIH, além das medidas de prevenção e controle vigentes, foi implantada estratégia sistemática de rastreamento semanal para detecção de ACMR em todos os pacientes internados no CTI. Os rastreamentos foram realizados sempre em dia fixo (domingo). Dada a existência de limitações por parte da logística de rastreamento do hospital, os pacientes não foram rastreados no momento imediato da admissão no CTI, exceto os pacientes que vieram transferidos de outros hospitais. Até maio de 2012, culturas de amostras provenientes de até 6 diferentes sítios anatômicos foram realizadas semanalmente para todos os pacientes internados no CTI.

Coleta de dados dos pacientes e variáveis incluídas na análise

De cada paciente incluído no estudo, foram coletadas as seguintes informações, recuperadas mediante busca em banco de dados corporativos, registros da CCIH ou consulta aos prontuários: idade; sexo; data da admissão no CTI e escore de APACHE II nas primeiras 48 horas de internação nesta unidade; diagnósticos clínicos classificados mediante código da Classificação Internacional de Doenças, décima versão (CID-10) no momento da internação e a presença de comorbidades; data da alta ou óbito e tempo de permanência no CTI; realização de procedimento cirúrgico nos 5 dias prévios ou durante a internação no CTI e data do procedimento; número de dias em que o paciente se manteve em ventilação mecânica; em uso de cateter intravascular e sonda vesical de demora; número de dias em uso de antibióticos carbapenêmicos ou quinolonas; data e resultado das culturas de vigilância realizadas durante a internação; data e resultado dos exames bacteriológicos de amostras clínicas com isolamento de ACMR realizados durante a internação.

Definições de pressão de colonização e pressão seletiva

O valor da PC foi estimado de maneira a poder ser aplicado em nível individual a cada paciente, por ocasião da análise de regressão univariada e multivariada, empregando-se a seguinte métrica: quociente entre o número mensal de pacientes-dia portando ACMR e o total mensal de pacientes-dia no CTI, multiplicado por 100, no mês em que ocorreu aquisição de ACMR, alta ou óbito do paciente.

A pressão seletiva foi definida como o número de dias em que um paciente recebeu carbapenêmicos e/ou quinolonas, desde a sua admissão no CTI, até a aquisição de ACMR, óbito ou alta.

Análise microbiológica

Semanalmente, foram coletados *swabs* de pelo menos três sítios anatômicos (um único *swab* para cada sítio) de cada paciente: orofaringe, pele (região frontal, axilas e região inguinal) e região perianal. No caso de pacientes em ventilação mecânica, o sítio orofaringe era substituído pela aspiração de secreção traqueal (sítio clínico). Se houvesse ferida operatória e/ou cateter, era coletado um *swab* de ferida operatória e um *swab* do sítio de inserção do cateter (sítios clínicos) [Kuplich *et al*, 2011]. Os *swabs* foram encaminhados ao laboratório e processados na Unidade de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do hospital. Inicialmente, foram mergulhados em tubo de ensaio contendo 5 mL de caldo *trypticase soy* e um disco de imipenem (Oxoid) e incubados a 35°C, por no mínimo, 6 horas. Na sequência, uma alíquota de 10 µL do caldo foi inoculada em Agar MacConkey (BioMérieux) e incubada a 35°C, por até 48 horas.

Os exames bacteriológicos de amostras clínicas foram realizados mediante solicitação dos médicos assistentes. Após isolamento em cultura, a identificação do gênero *Acinetobacter* foi realizada através de métodos bioquímicos convencionais e a confirmação e identificação da espécie, através de método automatizado (Vitek, BioMérieux), quando tratava-se do primeiro isolado do paciente. O teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado através do método de disco-difusão, conforme as recomendações do *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)*, vigentes para período do estudo [CLSI, 2009].

Análise estatística

As análises foram realizadas utilizando o programa PASW Statistics (versão 18; SPSS; USA). As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absoluta e relativa, verificando-se a significância estatística das mesmas através do teste Qui-quadrado de associação – teste χ^2 de Pearson ou teste Exato de Fisher. As variáveis contínuas foram apresentadas como média/desvio padrão e a significância

estatística, verificada através do teste *t* de Student para amostras independentes. Considerou-se o nível de significância $\alpha = 0,05$. A associação entre pressão de colonização, fatores preditores e aquisição de ACMR foi verificada através da análise de Regressão de Poisson com estimador robusto. Foi realizada análise univariável para seleção de variáveis para análise multivariável, que incluiu todas as variáveis que apresentaram valor $P < 0,15$, ou que sabidamente eram consideradas fatores de risco importantes na aquisição de ACMR no contexto da literatura revisada. Os resultados foram expressos como risco relativo (RR), acompanhados dos respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% e valor de *P*. Para a escolha do modelo final da análise multivariável, buscou-se avaliar aqueles com melhor ajuste, de acordo com os valores de RR obtidos para cada variável incluída e menor valor para razão de verossimilhança.

Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número CAAE 45417215.9.0000.5327. Não foi obtido consentimento informado dos pacientes submetidos ao rastreamento, seja por tratar-se de política institucional implantada pela CCIH ante a presença de multirresistência bacteriana, seja porque os dados foram anônimos.

Resultados

Durante o período do estudo, 2.561 pacientes foram admitidos no CTI e avaliados quanto à elegibilidade, dos quais 1.706 (66,6%) submetidos a culturas de vigilância para a pesquisa de ACMR durante a internação. Entre os 1.706 pacientes rastreados, foram excluídos 36 (1,4%) com idade inferior ou igual a 18 anos, 42 (1,64%) identificados como casos de aquisição em outros hospitais ou unidades e considerados como importados e 253 (9,9%) que permaneceram no CTI por 48 horas ou menos. Outros 1.375 (53,7%) perfizeram os critérios de elegibilidade e

foram submetidos a culturas de vigilância e incluídos na análise. Destes, 75 (5,4%) adquiriram ACMR durante a primeira internação no CTI. Os 20 pacientes que adquiriram ACMR nas internações subsequentes foram incluídos na análise como não portadores do microrganismo, mas contabilizados na estimativa da PC (Figura 1).

Um total de 14.638 exames de rastreamento foi realizado durante o período do estudo. ACMR foi isolado em 192 (1,3%) destes rastreamentos, de 119 pacientes. Dos exames de rastreamento realizados, 1.188 compreenderam swabs em orofaringe, dos quais 18 positivos (1,5%); 3.794 rastreamentos em swabs aplicados na pele, dos quais 45 (1,2%) positivos; 3.793 rastreamentos na região perianal, sendo 52 positivos (1,4%); 906 rastreamentos em ferida operatória, correspondendo a 9 positivos (1%); 1.748 rastreamentos em aspirado traqueal, 15 positivos (0,9%) e 3.209 rastreamentos em sítio de inserção de cateter, 53 positivos (1,7%).

A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes estudados. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (749 pacientes, 54,5%), com mediana de 59 anos e apresentavam múltiplas comorbidades. As seguintes comorbidades foram avaliadas no estudo: aneurisma da aorta; cirrose hepática e hepatite viral crônica; diabetes; doença broncopulmonar crônica (doença broncopulmonar obstrutiva crônica, asma, neoplasia pulmonar); doença cardíaca; doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral, aneurisma, hemorragia intracraniana, neoplasia cerebral); doenças hematológicas não neoplásicas (anemia falciforme, anemia megaloblástica, anemia aplástica, púrpura pancitopênica); doença renal crônica; imunossupressão (HIV, transplante, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener); manifestações do trato digestivo (diverticulite, abdome agudo, hemorragia digestiva, perfuração intestinal, calculose biliar, pancreatite, colecistite crônica); manifestações neurológicas não cerebrovasculares (convulsões, epilepsia, paralisia cerebral infantil, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis); manifestações tromboembólicas; neoplasia de órgãos sólidos e hematopoiéticos; trauma e complicações relacionadas a trauma. Embora o hospital

não possuía atendimento a trauma no Serviço de Emergência, os CTI receberam alguns casos transferidos de outras instituições (33 pacientes, 2,4%). Onze eram pacientes politraumatizados, dos quais 3 adquiriram ACMR. Neoplasia foi a doença mais frequente entre os indivíduos estudados, 315 (22,9%) pacientes apresentaram esta condição, 250 (18,2%) pacientes apresentaram patologias/síndromes desta natureza e 235 (18,4%) haviam sofrido acidente vascular cerebral. O escore médio de APACHE II correspondeu a 23,27 entre os pacientes que adquiriram ACMR e 22,2 entre os que não adquiriram. A mortalidade no CTI mostrou-se elevada, 115 (26,5%) dos pacientes cirúrgicos e 273 dos pacientes clínicos (29,0%) foram a óbito.

Na análise univariável (Tabela 2), as variáveis associadas à aquisição de ACMR compreenderam: sexo masculino ($P = 0,02$), pacientes portadores de doença pulmonar crônica ($P = 0,03$), manifestações do trato digestivo ($P < 0,01$), ter sido submetido a procedimento cirúrgico ($P = 0,05$), número de dias de permanência no CTI ($P = 0,01$) e a pressão de colonização por ACMR ($P < 0,001$). As variáveis ventilação mecânica e diagnóstico de trauma e complicações relacionadas ao mesmo, embora não tenham atingido significância estatística, respectivamente $P = 0,08$ e $P = 0,09$, foram levadas à análise multivariada, pelo critério estabelecido a priori de $P < 0,15$. As variáveis idade, escore de APACHE II e antibioticoterapia com carbapenêmicos ou quinolonas também foram levadas à análise multivariada por serem consideradas fatores de risco sabidamente relevantes na aquisição de ACMR.

Na análise multivariável (Tabela 3), os fatores de risco associados à aquisição de ACMR compreenderam: manifestações do trato digestivo (RR = 2,13; IC 1,22 – 3,69), diagnóstico de trauma e complicações relacionadas ao mesmo (RR = 2,39; IC 1,01 – 5,66) e a pressão de colonização (RR = 1,08; IC 1,06 – 1,10).

Níveis endêmicos

De junho de 2009 a maio de 2012, a densidade de incidência de ACMR no CTI foi de 2,63 casos/1000 pacientes-dia e variou entre zero e 10,6 casos/1.000

pacientes-dia. No mesmo período, os valores mensais obtidos para pressão de colonização variaram entre 0 e 26,8 pacientes-dia positivos/total de pacientes-dia*100 (Figura 2).

Discussão

Em nosso estudo, a pressão de colonização por ACMR esteve associada a risco de aquisição da bactéria em pacientes adultos submetidos à terapia intensiva mesmo considerando-se a presença, na análise multivariada, de outros fatores de risco tradicionais para colonização/infecção, como sexo, realização de procedimentos invasivos, comorbidades e escores de gravidade, tempo de permanência e antibioticoterapia [Falagas & Kopterides, 2006; Zhou, Yuan & Du, 2014]. É provável que a métrica estabelecida para PC influencie a magnitude da associação [Ajao *et al*, 2011; Arvaniti *et al*, 2012; Corbella *et al*, 2000; D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000; DalBen *et al*, 2013; Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013]. Assim, definimos a PC como a proporção mensal de pacientes-dia com ACMR x 100, levando em conta os baixos níveis endêmicos (incidência inferior a um caso por semana) e o tempo de permanência de cada paciente com ACMR no CTI, já que a PC foi calculada mensalmente e a média de permanência na UTI foi de 9 dias.

Na análise multivariada, para além da pressão de colonização, outros fatores de risco estiveram associados à aquisição do ACMR: manifestações do trato digestivo e trauma. A ventilação mecânica, ainda que associada ao desfecho em estudo na análise univariada, não permaneceu significativamente associada: RR 1,52 (IC95% 0,98 a 2,35). Entre os indivíduos avaliados, ainda que tenha havido maior taxa de mortalidade entre os casos submetidos a procedimento cirúrgico no grupo que adquiriu ACMR durante o período estudado, comparativamente aos que não adquiriram a bactéria, este fator não se manteve associado ao desfecho em estudo.

A ocorrência de ACMR em hospitais ou unidades destinadas ao atendimento de pacientes traumatológicos é abordada na literatura, principalmente em situações relacionadas a guerras e conflitos [Latibeaudiere *et al*, 2015; Martins *et al*, 2012; O’Shea, 2012; Suljagic *et al*, 2011]. Chama a atenção em nosso estudo, associação encontrada entre essa condição e o risco em adquirir ACMR, mesmo tratando-se de uma UTI clínico-cirúrgica, com baixa frequência de pacientes com diagnóstico de trauma. Tal condição não é comumente verificada em estudos realizados dentro de unidades não destinadas a trauma, talvez devido ao pequeno número ou ausência de pacientes com trauma nestas unidades, ou ainda, porque tais pacientes tenham constado apenas como submetidos a procedimento cirúrgico, fator tradicionalmente associado ao risco de aquisição de ACMR.

Dois estudos de casos e controles realizados em contextos de surto encontraram associação entre a pressão de colonização e o risco de aquisição do ACMR e, ainda que utilizando métricas distintas em contextos epidêmicos, identificaram medidas de associação semelhantes ao nosso estudo: OR = 1,73 (95% CI 1,21 – 2,47) [Corbella *et al*, 2000] e OR = 1,1 (95% CI 1,01 – 1,2) [D’Agata, Thayer & Schaffner, 2000]. Já na coorte retrospectiva conduzida por Moghnieh e colaboradores em contextos epidêmico e endêmico, a pressão de colonização esteve associada a risco substancialmente mais elevado: OR 2,38 (IC95% 1,48 – 3,57) de aquisição nos casos em que a “pressão de contato” na UTI foi maior do que quatro dias de duração [Moghnieh *et al* 2016]. Duas coortes prospectivas realizadas em contextos “hiperendêmicos” apresentaram resultados distintos: no estudo de DalBen e colaboradores, a PC compreendendo pacientes colonizados por ACMR ou *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos apresentou OR 1,02 (IC95% 1,01 – 1,04) [DalBen *et al*, 2013]. Já no estudo de Fortaleza e colaboradores, diferentes fatores de risco foram encontrados conforme os períodos com proporção mensal de pacientes-dia colonizados com ACMR [Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013].

Nosso estudo possui algumas limitações. Em 855 (33,4%) pacientes não foi possível realizar o rastreamento para a presença do ACMR por limitações da logística de realização dos exames praticada pela instituição. Trata-se de um estudo realizado em um único centro. Dessa forma, aspectos como a política institucional de medidas de precaução e controle de infecções hospitalares, a prevalência e níveis endêmicos de ACMR e políticas de rastreamento, detecção e controle de microrganismos multirresistentes podem de alguma maneira condicionar as estimativas relatadas no presente estudo. Da mesma maneira, a sensibilidade dos métodos utilizados para rastreamento de cepas de ACMR, além de não ter sido realizada análise molecular para identificação de clones comuns, também são limitações. Também cabe considerar que a existência de diferentes métricas para caracterização e estimativa da PC representam limitações para a comparabilidade dos estudos publicados até o momento, incluindo os achados do nosso estudo. Além disso, considerando tratar-se de coorte retrospectiva deve haver limitações nas estimativas de associação, além da presença de confundimento residual. O rastreamento realizado com periodicidade semanal definido em dia fixo também pode certamente ter contribuído para uma taxa subestimada da prevalência de casos de aquisição de ACMR. Entretanto, ainda assim, foi possível caracterizar associação entre PC e o risco de aquisição de ACMR, mesmo em contextos endêmicos baixos, com possível subestimação das medidas de associação identificadas. Provavelmente algumas das associações não identificadas como fatores de risco tradicionais para a aquisição da ACMR devam-se ao pequeno número de indivíduos entre os quais foram isolados casos da bactéria em estudo.

Em contexto endêmico, as taxas observadas no HCPA foram comparativamente mais baixas que as registradas por 9 hospitais de Nova Iorque durante o ano 2006, quando tais instituições registraram taxas com variação entre 0,51 e 4,9 isolados/1000 pacientes-dia [Augenbraun *et al*, 2009]. Dois hospitais espanhóis, em Barcelona e Sevilha, registraram taxas de 0,6 e de 1,4 casos/1000 admissões durante períodos de surto e de 0,003 a 0,082 casos/1000 admissões em período endêmico, respectivamente [Corbella *et al*, 2000; Rodriguez-Baño *et al*,

2009]; um hospital em Asan-si, Coréia, registrou taxas de zero a 0,15 casos/1000 admissões e de 0,34 casos/1000 admissões em períodos endêmicos [Choi *et al*, 2010], portanto proporcionalmente mais baixas que as verificadas entre os hospitais de Nova Iorque e mais próximas às taxas observadas no HCPA. Em outros estudos documentando taxas de ACMR, os autores não caracterizam o contexto epidemiológico, impossibilitando comparações quanto aos níveis epidêmicos/endêmicos [Baang *et al*, 2012; Su *et al*, 2012; Cho *et al*, 2014].

Considerando-se a sazonalidade dos níveis endêmicos do ACMR em unidades de internação de pacientes críticos e não críticos e o papel dos mesmos na pressão de colonização e, conseqüentemente, no risco de aquisição como colonização ou infecção, estudos prospectivos avaliando tais fatores em contextos de alta, média e baixa endemicidade podem melhor esclarecer o papel das bactérias Gram negativas na pressão de colonização.

Referências bibliográficas

1. Bonten, MJM; Slaughter, S; Ambergen, AW; Hayden, MK; Voorhis, JV; Nathan, C & Weinstein, RA. The Role of “Colonization Pressure” in the Spread of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Arch Intern Med* 1998, 158: 1127-32.
2. Bloemendaal, AL; Fluit, AC; Jansen, WM; Vriens, MR; Ferry, T; Argaud, L; Amorim, JM; Resende, AC; Pascual, A; López-Cerero, L; Stefani, S; Castiglione, G; Evangelopoulou, P; Tsiplakou, S; Rinkes, IH & Verhoef, J. Acquisition and Cross-Transmission of *Staphylococcus aureus* in European Intensive Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, 30: 117-24.
3. Cepeda, JA; Whitehouse, T; Cooper, B; Hails, J; Jones, K; Kwaku, F; Taylor, L; Hayman, S; Cookson, B; Shaw, S; Kibbler, C; Singer, M; Bellingan, G & Wilson, APR. Isolation of Patients in Single Rooms or Cohorts to Reduce Spread of MRSA in Intensive-care Units: Prospective Two-centre Study. *Lancet* 2005, 365: 295-304.
4. Dancer, SJ; Coyne, M; Samavedam, S; Kennedy, J & Wallace, PGM. MRSA acquisition in an Intensive Care Unit. *Am J Infect Control* 2006, 34: 10-17.
5. Lucet, J-C; Paoletti, X; Lolom, I; Paugam-Burtz, C; Trouillet, J-L; Timsit, J-F; Deblangy, C; Andremont, A & Regnier, B. Successful Long-term Program for Controlling Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Intensive Care Units. *Intensive Care Med* 2005, 31: 1051-7.
6. Muller AA; Mauny, F; Bertin, M; Cornette, C; Lopez-Lozano, J-M; Viel, JF; Talon, DR & BERTRAND, X. Relationship Between Spread of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Antimicrobial Use in a French University Hospital. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 971-8.
7. Williams, VR; Callery, S; Vearncombe, M & Simor, AE. The Role of Colonization Pressure in Nosocomial Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2009, 37: 106-10.
8. Drees, M; Snyderman, DR; Schmid, CH; Barefoot, L; Hansjosten, K; Vue, PM; Cronin, M; Nasraway, SA & Golan, Y. Prior Environmental Contamination Increases the Risk of Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis* 2008, 46: 678-85.
9. Martínez, JA; Ruthazer, R; Hansjosten, K; Barefoot, L & Snyderman, DR. Role of Environmental Contamination as a Risk Factor for Acquisition of Vancomycin-resistant Enterococci in Patients Treated in a Medical Intensive Care Unit. *Arch Intern Med* 2003, 163: 1905-12.
10. Puzniak, LA; Mayfield, J; Leet, T; Kollef, M & Mundy, LM. Acquisition of Vancomycin-resistant Enterococci During Scheduled Antimicrobial Rotation in an Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 151-7.

11. Puzniak, LA; Leet, T; Mayfield, J; Kollef, M & Mundy, LM. To Gown or not to Gown: the Effect on Acquisition of Vancomycin-resistant Enterococci. *Clin Infect Dis* 2002, 35: 18-25.
12. Winston, LG; Charlebois, ED; Pang, S; Bangsberg, DR; Perdreau-Remington, F & Chambers, HF III. Impact of a Formulary Switch from Ticarcillin-clavulanate to Piperacillin-tazobactam on Colonization with Vancomycin-resistant Enterococci. *Am J Infect Control* 2004, 32: 462-9.
13. Dubberke, ER; Reske, KA; Yan, Y; Olsen, MA; McDonald, LC & Fraser, VJ. *Clostridium difficile*-Associated Disease in a Setting of Endemicity: Identification of Novel Risk Factors. *Clin Infect Dis* 2007, 45: 1543-9.
14. Dubberke, ER; Reske, KA; Yan, Y; Olsen, MA; McMullen, KM; Mayfield, JL; McDonald, LC & Fraser, VJ. Evaluation of *Clostridium difficile*-Associated Disease Pressure as a Risk Factor for *C. difficile*-Associated Disease. *Arch Intern Med* 2007, 167: 1092-7.
15. Ajao, AO; Harris, AD; Roghmann, MC; Johnson, JK; Zhan, M; McGregor, JC & Furuno, JP. Systematic Review of Measurement and Adjustment for Colonization Pressure in Studies of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Resistant Enterococci and *Clostridium difficile* Acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011, 32: 481-9.
16. Bonten, MJM. Colonization Pressure: a Critical Parameter in the Epidemiology of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Critical Care* 2012, 16: 142.
17. Latibeaudiere, R; Rosa, R; Laowansiri, P; Arheart, K; Namias, N & Munoz-Price, LS. Surveillance cultures growing Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* predict the development of clinical infections: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2015, 60: 415-22.
18. Arvaniti, K; Lathyris, D; Ruimy, R; Haidich, AB; Koulourida, V; Nikolaidis, P; Matamis, D & Miyalis, S. The Importance of colonization pressure in multiresistant *Acinetobacter baumannii* acquisition in a Greek intensive care unit. *Critical Care* 2012, 16: R102.
19. Boyer, A; Doussau, A; Thiébaul, R; Vernier, AG; Tran, V; Boulestreau, H; Bébéar, C; Vargas, F; Hilbert, G; Gruson, D & Rogues, AM. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patient's environment. *Critical Care* 2011, 15: R55.
20. Cavalcante, RS; Canet, P & Fortaleza, CMCB. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: an appraisal of the effect of colonization pressure. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2014, 46: 593-8.

21. Corbella, X; Montero, A; Pujol, M; Dominguez, MA; Ayats, J; Argerich, MJ; Garrigosa, F; Ariza, J & Gudiol, F. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology* 2000, 38: 4086-95.
22. D'Agata, EMC; Thayer, V & Schaffner, W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000, 21: 588-91.
23. Dalben, MF; Basso, M; Garcia, CP; Costa, SF; Toscano, CM; Jarvis, WR; Lobo, RD; Oliveira, SF & Levin, AS. Colonization pressure as a risk factor for colonization by multiresistant *Acinetobacter* spp. and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clinics* 2013, 68: 1128-33.
24. Fortaleza, CMC; Freitas, FM & Lauterbach, GP. Colonization pressure and risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical surgical intensive care unit in Brazil. *Am J Infect Control* 2013, 41: 263-5.
25. Chan, M-C; Chiu, S-K; Hsueh, P-R; Wang, N-C; Wang, C-C & Fang, C-T. Risk factors for healthcare-associated extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a case-control study. *PLoS ONE* 2014, 9: e85973.
26. Ellis, D; Cohen, B; Liu, J & Larson, E. Risk factors for hospital-acquired antimicrobial-resistant infection caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2015, 4: 40.
27. Falagas, ME & Kopterides, P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *Journal of Hospital Infection* 2006, 64: 7-15.
28. Henig, O; Weber, G; Hoshen, MB; Paul, M; German, L; Neuberger, A; Gluzman, I; Berlim, A; Shapira, C & Balicer, RD. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015, 34: 2063-8.
29. Park, YS; Lee, H; Lee, KS; Hwang, SS; Cho, YK; Kim, HY; Uh, Y; Chin, BS; Han, SH, Jeong, SH; Lee, K & Kim, JM. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for acquisition and prevalent OXA-type carbapenemases – a multicentre study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010, 36: 430-5.
30. Zhou, H-Y; Yuan, Z; Du, Y-P. Prior use of four procedures increases the risk of *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia among patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infection Diseases* 2014, 22: 25-30.

31. Manikal, VM; Landman, D; Saurina, G; Oydna, E; Lal, H & Quale, J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 101-6.
32. Augenbraun, MH; Calfee, DP; Currie, BP; Furuya, EY; Holzman, R; Montecalvo, MC; Phillips, M; Polsky, B & Sepkowitz, KA. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in New York city – 10 years into the epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, 30: 196-7.
33. Moghnieh, R; Siblani, L; Ghaban, D; El Machd, H; Zeineddine, R; Abdallah, D; Ziade, F; Sinno, L; Kiwan, O; Kerbaj, F & El Imad, Z. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Lebanese intensive care unit: risk factors for acquisition and determination of a colonization score. *J Hosp Infect* 2016, 92: 47-53.
34. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1462–8.
35. Garner JS: Guideline for isolation precautions in hospitals: The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, 17:53-80.
36. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988, 16:128-40.
37. 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, 36:309-332.
38. Kuplich, NM; Gastal, SL; Deutschendorf, C; Jacoby, TS; Lovatto, CG; Konkewicz, LR; Pires, MR; Machado, DP; Aquino, VR & Dos Santos, RP. Política de prevenção da disseminação de germes multirresistentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA* 2011, 31: 80-9.
39. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 19th informational supplement. Approved standard M100-S19. CLSI: Wayne, PA, 2009.
40. Martins, AF; Kuchenbecker, RS; Pilger, KO; Pagano, M; Barth, AL; CMCIES-PMPA/SMS Task Force. High endemic levels of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitals in southern Brazil. *Am J Infect Control* 2012, 40: 108-12.
41. O'Shea, MK. *Acinetobacter* in modern warfare. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012, 39: 363-75.

42. Suljagic, V; Jevtic, M; Djordjevic, B; Romic, P; Ilic, R; Stankovic, N; Milovic, N; Novakovic, M; Kozarski, J; Roganovic, Z; Popovic, Z & Jovelic, A. Epidemiology of nosocomial colonization/infection caused by *Acinetobacter* spp. In patients of six surgical clinics in war and peacetime. *Vojnosanit Pregl* 2011, 68: 661-8.
43. Rodríguez-Baño, J; Garcia, L; Ramírez, E; Martínez-Martínez, L; Muniain, MA; Fernández-Cuenca, F; Beltrán, M; Gálvez, J; Rodríguez, JM; Velasco, C; Morillo, C; Perez, F; Endimiani, A; Bonomo, RA & Pascual, A. Long-term control of hospital wide endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive “bundle” approach. *Am J Infect Control* 2009, 37: 715-22.
44. Choi, WS; Kim, SH; Jeon, EG; Son, MH; Yoon, YK; Kim, J-Y; Kim, MJ; Sohn, JW; Kim, MJ & Park, DW. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. *J Korean Med Sci* 2010, 25: 999-1004.
45. Baang, JH; Axelrod, P; Decker, BK; Hujer, AM; Dash, G; Truant, AR; Bonomo, RA & Fekete, T. Longitudinal epidemiology of multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter* spp. in a tertiary-care hospital. *Am J Infect Control* 2012, 40: 134-7.
46. Su, C-H; Wang, J-T; Hsiung, CA; Chien, L-J; Chi, C-L; Yu, H-T; Chang, F-Y & Chang, SC. Increase of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in acute care hospitals in Taiwan: association with hospital antimicrobial usage. *PLoS ONE* 2012, 7: e37788.
47. Cho, O-H; Bak, MH; Baek, EH; PARK, KH; Kim, S & Bae, I-G. Successful control of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Korean university hospital: a 6-year perspective. *Am J Infect Control* 2014, 42: 976-9.

Figura 1: Fluxograma dos pacientes com *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ACMR) incluídos na coorte

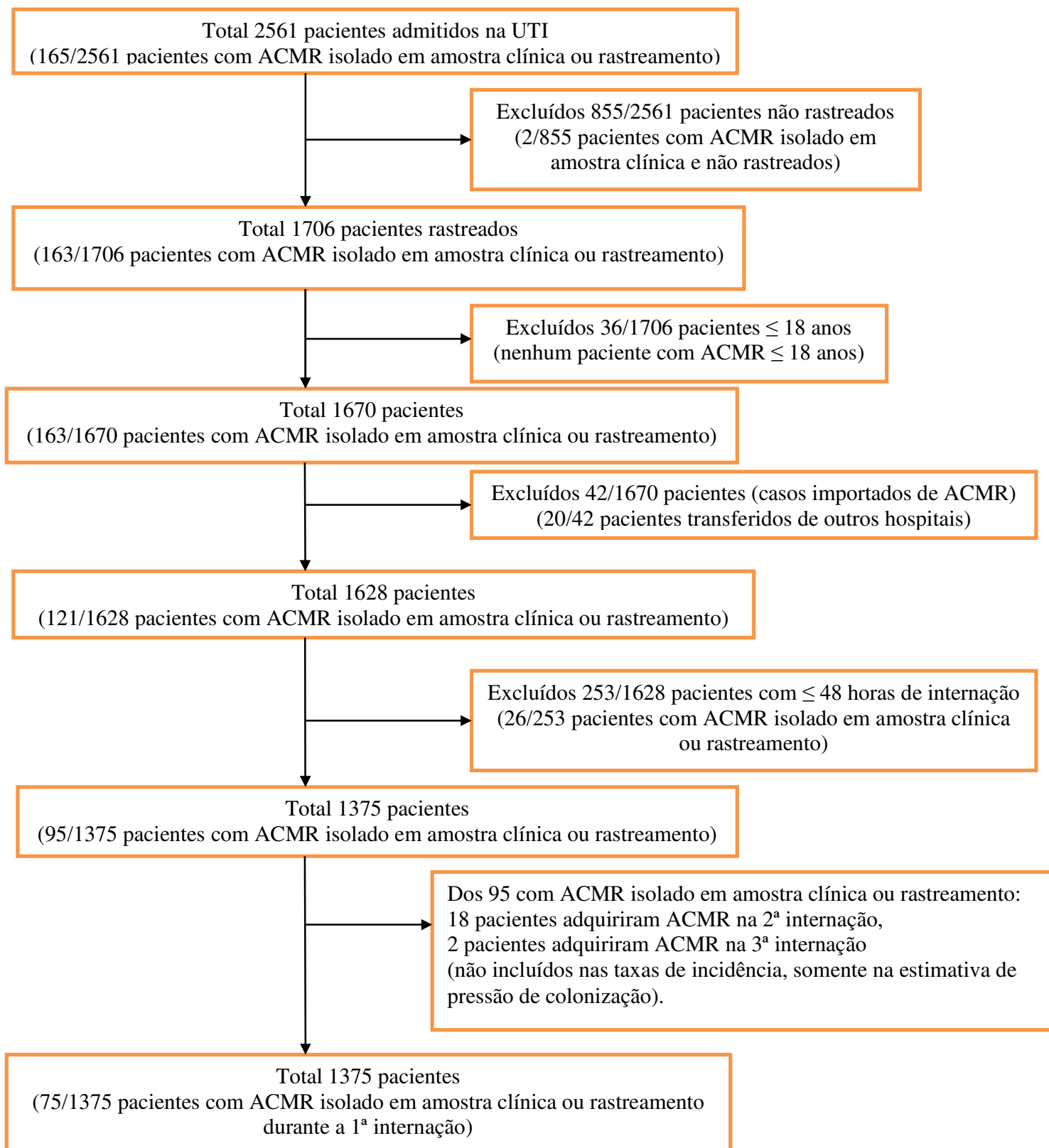


Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo

Variável	Aquisição de ACMR		Valor de P
	Casos (n=75)	Não casos (n=1300)	
Sexo			0,02
Masculino	51 (68,0%)	698 (53,7%)	
Feminino	24 (32,0%)	602 (43,63%)	
Idade			0,86
19 - 45 anos	21 (28,0%)	306 (93,6%)	
46 - 55 anos	10 (13,3%)	225 (17,3%)	
56 - 65 anos	18 (24,0%)	309 (23,8%)	
66 - 75 anos	17 (22,7%)	292 (22,5%)	
> 76 anos	9 (12,0%)	168 (12,9%)	
Escore APACHE II (média; SD)	23,27 (±8,18)	22,15 (±8,47)	0,27
Comorbidades			
Aneurisma de aorta	2 (2,7%)	21 (1,6%)	0,82
Cirrose hepática e hepatite viral crônica	0 (0,0%)	118 (9,1%)	0,01
Diabetes	7 (9,3%)	142 (10,9%)	0,81
Doença cardíaca	14 (18,7%)	236 (18,2%)	1,00
Doença cerebrovascular	10 (13,3%)	225 (17,3%)	0,46
Doenças hematológicas não neoplásicas	1 (1,3%)	16 (1,2%)	1,00
Doença pulmonar crônica	3 (4,0%)	175 (13,5%)	0,03
Doença renal crônica	5 (6,7%)	148 (11,4%)	0,28
Imunossupressão	11 (14,7%)	199 (15,3%)	1,00
Manifestações neurológicas não cerebrovasculares	6 (8,0%)	42 (3,2%)	0,06
Manifestações do trato digestivo	13 (17,3%)	102 (7,8%)	0,01
Manifestações trombo-embólicas	4 (5,3%)	41 (3,2%)	0,48
Neoplasia de órgãos sólidos e hematopoiéticos	12 (16,0%)	303 (23,3%)	0,19
Trauma e complicações relacionadas a trauma	4 (5,3%)	29 (2,2%)	0,19
Procedimento cirúrgico	32 (42,7%)	402 (30,9%)	0,05
Cateter intravascular	34 (45,3%)	526 (40,5%)	0,47
Dias em uso de cateter intravascular (média; SD)	4,19 (±6,88)	5,63 (±10,05)	0,09
Sonda vesical de demora	32 (42,7%)	522 (40,2%)	0,76
Dias em uso de sonda vesical de demora (média; SD)	3,85 (±6,64)	4,76 (±8,30)	0,35
Ventilação mecânica	33 (44,0%)	442 (34,0%)	0,10
Dias em uso de ventilação mecânica (média; SD)	3,67 (±5,69)	4,50 (±8,89)	0,24
Antibioticoterapia			
Uso de carbapenêmicos	26 (34,7%)	381 (29,3%)	0,39
Dias em uso de carbapenêmicos (média; SD)	2,15 (±3,83)	2,44 (±4,72)	0,59
Uso de quinolonas	3 (4,0%)	55 (4,2%)	1,00
Dias em uso de quinolonas (média; SD)	0,16 (±0,81)	0,35 (±1,97)	0,39
Dias de permanência na UTI (média; SD)	9,27 (±7,13)	12,80 (±11,43)	< 0,01

Tabela 1 (*continuação*)

Mortalidade			
Pacientes cirúrgicos	13 (40,6%)	102 (25,4%)	0,06
Pacientes clínicos	13 (30,2%)	260 (29,0%)	0,86

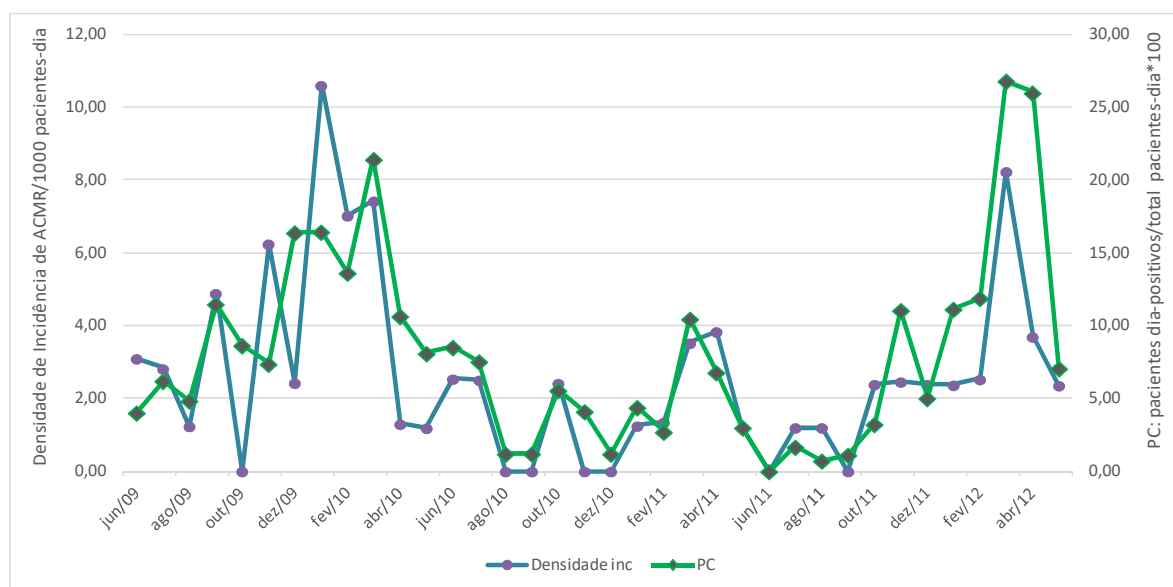
Tabela 2: Resultados da análise univariada dos fatores de risco para aquisição de *Acinetobacter baumannii* multirresistente em CTI

Variável	RR (IC 95%)	Valor de P
Sexo masculino	1,79 (1,11 - 2,86)	0,02
Idade		
19 - 45 anos	1,00	
46 - 55 anos	0,71 (0,33 - 1,53)	0,38
56 - 65 anos	0,97 (0,53 - 1,80)	0,93
66 - 75 anos	0,90 (0,47 - 1,73)	0,75
> 76 anos	0,85 (0,40 - 1,79)	0,67
Escore APACHE II	1,02 (0,99 - 1,04)	0,25
Comorbidades		
Aneurisma de aorta	1,61 (0,42 - 6,17)	0,49
Diabetes	0,85 (0,4 - 1,81)	0,67
Doença cardíaca	1,03 (0,59 - 1,82)	0,91
Doença cerebrovascular	0,75 (0,39 - 1,43)	0,38
Doenças hematológicas não neoplásicas	1,08 (0,16 - 7,32)	0,94
Doença pulmonar crônica	0,28 (0,09 - 0,88)	0,03
Doença renal crônica	0,57 (0,23 - 1,39)	0,22
Imunossupressão	0,95 (0,51 - 1,78)	0,88
Manifestações neurológicas não cerebrovasculares	2,4 (1,1 - 5,26)	0,03
Manifestações do trato digestivo	2,3 (1,3 - 4,05)	<0,01
Manifestações trombo-embólicas	1,67 (0,64 - 4,36)	0,30
Neoplasia de órgãos sólidos e hematopoiéticos	0,64 (0,35 - 1,17)	0,15
Trauma e complicações relacionadas a trauma	2,29 (0,89 - 5,90)	0,09
Procedimento cirúrgico	1,61 (1,04 - 2,51)	0,03
Cateter intravascular	1,21 (0,78 - 1,88)	0,40
Dias em uso de cateter intravascular	0,98 (0,96 - 1,01)	0,16
Sonda vesical de demora	1,1 (0,71 - 1,72)	0,67
Dias em uso de sonda vesical de demora	0,98 (0,96 - 1,01)	0,32
Ventilação mecânica	1,49 (0,96 - 2,32)	0,08
Dias em uso de ventilação mecânica	0,99 (0,97 - 1,01)	0,30
Antibioticoterapia		
Carbapenêmicos	1,26 (0,8 - 2,00)	0,32
Dias em uso de carbapenêmicos	0,99 (0,94 - 1,03)	0,55
Quinolonas	0,95 (0,31 - 2,91)	0,92
Dias em uso de quinolonas	0,92 (0,81 - 1,05)	0,23
Dias de permanência na UTI	0,96 (0,92 - 0,99)	0,01
Pressão de colonização	1,08 (1,06 - 1,1)	<0,001

Tabela 3: Resultados da análise multivariada dos fatores de risco para aquisição de *Acinetobacter baumannii* mutirresistente em CTI

Variável	RR (IC 95%)	Valor de P
Comorbidades		
Manifestações do trato digestivo	2,13 (1,22 - 3,69)	0,01
Trauma e complicações relacionadas a trauma	2,39 (1,01 - 5,66)	0,05
Ventilação mecânica	1,52 (0,98 - 2,35)	0,06
Pressão de colonização	1,08 (1,06 - 1,10)	< 0,001

Figura 2: Densidade de incidência de ACMR/1000 pacientes-dia e estimativa da pressão de colonização no CTI, de junho de 2009 a maio de 2012



ARTIGO Nº 2

Estimativa da prevalência de *Acinetobacter baumannii* multirresistente através de culturas de vigilância em Centros de Tratamento Intensivo com baixos níveis endêmicos

Estimating the prevalence of multiresistant *Acinetobacter baumannii* using surveillance cultures in Intensive Care Units with low endemic levels

Autores: Eliane Würdig Roesch, Luciano Selbach, Nádia Mora Kuplich, Loriane Rita Konkewicz, Cristofer Farias da Silva, Ricardo de Souza Kuchenbecker

Periódico a ser enviado: Journal of Clinical Microbiology

Resumo em português:

Introdução: A identificação de pacientes portadores de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (ACMR) pode servir como marcador para a identificação de infecções clínicas subsequentes. No entanto, a implantação de estratégias de vigilância sistemática ainda apresenta limitações como a baixa sensibilidade dos métodos de rastreamento e a determinação do melhor sítio anatômico a ser pesquisado. Nosso estudo teve como objetivos estimar a sensibilidade das culturas de rastreamento e a prevalência de ACMR entre pacientes adultos internados em Centro de Terapia Intensiva (CTI) com baixos níveis endêmicos desta bactéria.

Métodos: Estudo transversal, conduzido em hospital universitário terciário, no período de junho de 2009 a maio de 2012. Foram incluídos todos os pacientes adultos consecutivos, admitidos no CTI durante o período, submetidos pelo menos, a um rastreamento semanal para ACMR. As amostras foram coletadas através de *swabs*, de pelo menos três sítios anatômicos: orofaringe, pele (região frontal, axila e região inguinal) e região perianal. No caso de pacientes em ventilação mecânica, o sítio orofaringe era substituído pela aspiração de secreção traqueal e se houvesse ferida operatória e/ou cateter, era coletado um *swab* de ferida operatória e um *swab* do sítio de inserção do cateter. Para estimar a sensibilidade foram selecionados os pacientes que, além de submetidos pelo menos a um rastreamento semanal, apresentaram uma cultura positiva para ACMR proveniente de amostra clínica recente, obtida até 10 dias antes ou até 7 dias depois da coleta dos *swabs* para rastreamento.

Resultados: Durante o período do estudo, 2561 pacientes foram admitidos no CTI e 1706 (66,6%) foram rastreados para pesquisa de ACMR. Foram realizados 14.638 rastreamentos ao total, dos quais 192 foram positivos (1,3%), identificados em 118 pacientes. A prevalência de pacientes colonizados ou infectados por ACMR no CTI foi de 9,5% (163/1706 pacientes), considerando isolados obtidos de amostras de rastreamento e amostras clínicas. A prevalência de pacientes colonizados ou infectados estimada somente por amostras de rastreamento foi de 6,9% (118/1706 pacientes) e a prevalência de pacientes colonizados foi 3,7% (64/1706 pacientes).

Os sítios que apresentaram maior sensibilidade foram: aspirado traqueal (41,5%), orofaringe (40%) e ferida operatória (37,5%). A menor sensibilidade constatada foi quanto ao sítio de inserção de cateter (14,5%). A sensibilidade total do método foi de 60%, considerando a abordagem de rastreamento de múltiplos sítios.

Conclusão: Em nosso estudo, o método utilizado para realizar o rastreamento de portadores de ACMR no CTI apresentou baixa sensibilidade, o que deve certamente subestimar a real prevalência desta bactéria.

Abstract:

Introduction: Establishing infection control measures to limit the cross-transmission is recommended when a multiresistant *Acinetobacter baumannii* (MRAB) carriage is identified and thus reduce the risk of development of clinical infections. The implementation a screening surveillance policy to MRAB has some limitations, including the low sensitivity of the method and the best anatomic site to be screened. The aim of this study was to estimate the sensitivity of surveillance cultures and to estimate the prevalence of MRAB in adult patients admitted at ICU with low endemic levels of the bacteria.

Methods: This was a cross-sectional study conducted at a tertiary hospital from June 2009 to May 2012. We included all consecutive adult patients admitted to ICU, who had at least 1 weekly surveillance cultures performed during their ICU stay. The samples were collected by swabs at least 3 body sites: pharynx, skin and rectum. In case of mechanical ventilation tracheal aspiration was collected instead of pharynx site. If patient had a surgery wound and/or catheter, a swab of surgical wound and insertion catheter site would be collected. Bacterial cultures of clinical specimens were performed by medical criteria. Patients whom MRAB isolated from a clinical specimen in the preceding 10 days or 7 days after performing surveillance cultures were selected to estimate the sensitivity of surveillance cultures.

Results: During the study period, 2,561 patients were admitted to ICU and 1706 (66,6%) were screened to MRAB. A total of 14,638 surveillance cultures were performed, 192 were positive (1.3%) of 118 patients. The true prevalence of MRAB colonized or infected patients in ICU was 9.5% (163/1706 patients), while the prevalence estimated by the surveillance cultures was 6.9% (118/1706 patients). The most sensitivity site was tracheal aspirate (41.5%), pharynx (40%) and surgery wound (37.5%). The less sensitivity was obtained by a swab at the catheter insertion site (14.5%). The overall sensitivity of multisite surveillance approach was 60%.

Conclusion: In our study, surveillance cultures to screening MRAB carriages showed low sensitivity. Thus, the true prevalence of MRAB in ICU may be underestimated.

Palavras-chave: culturas de vigilância, *Acinetobacter baumannii*, resistência a carbapenêmicos

Introdução

A aquisição hospitalar de *Acinetobacter* spp. multirresistente (ACMR) constitui um problema de saúde pública de relevância internacional, sobretudo no contexto dos centros de terapia intensiva (CTIs), com substantivas implicações em termos de morbidade, mortalidade e custos. Estudos demonstram que pacientes colonizados ou infectados por ACMR podem servir como reservatório e fonte de transmissão cruzada desta bactéria [Arvaniti *et al*, 2012; Boyer *et al*, 2011; Corbella *et al*, 2000; D'Agata, Thayer & Schaffner, 2000; DalBen *et al*, 2013; Fortaleza, Freitas & Lauterbach, 2013]. A prevenção da transmissão do ACMR pressupõe estratégias de identificação precoce de pacientes colonizados e a implantação de medidas de precaução de contato daqueles casos portadores do microrganismo, sobretudo em contextos epidêmicos [Chen *et al*, 2015].

A identificação dos portadores de ACMR, além do estabelecimento de medidas de precaução de contato, pode servir como um marcador para a identificação de infecções clínicas subsequentes. Pacientes com trauma, internados em CTI e previamente colonizados por ACMR possuem predisposição cerca de 6 vezes maior (RR = 5,9; IC95%: 3,8 – 9,3) para o desenvolvimento de infecções em relação aos não colonizados [Latibeaudiere *et al*, 2015]. Entre pacientes já colonizados, a proporção de sítios colonizados está associada ao risco de desenvolvimento de infecções [Playford, Craig & Iredell, 2007]. Também entre pacientes já colonizados, fatores como a necessidade de ventilação mecânica, presença de cateter vascular central, antibioticoterapia prévia, infecção respiratória e bacteremia causada por outros microrganismos foram estabelecidos como preditores para o desenvolvimento de bacteremias [Jung *et al*, 2010]. O emprego de técnicas de biologia molecular permite maior esclarecimento sobre a natureza da associação colonização/infecção. Através de eletroforese de campo pulsante (PFGE), é possível evidenciar que isolados de ACMR colonizando trato gastrointestinal idênticos ou estritamente relacionados aos que causaram bacteremias nos pacientes colonizados [Thom *et al*, 2010].

A implantação de estratégias de vigilância ativa prevendo rastreamento para detectar portadores de ACMR apresenta limitações metodológicas ainda não superadas, como a determinação do melhor método para a coleta das amostras ou sítio anatômico a ser pesquisado. Estudo realizado em hospital terciário israelense avaliou prospectivamente a sensibilidade dos rastreamentos de amostras coletadas através de *swabs* de 6 diferentes sítios anatômicos em 22 pacientes recentemente infectados por ACMR identificou baixa efetividade para o método. A sensibilidade correspondente a cada sítio pesquisado foi: 18% para amostra obtida das narinas, 23% para faringe, 13,5% para pele (axilas, virilha e frente), 14% para reto, 22% para feridas e 29% para aspirado endotraqueal. Não foi encontrada diferença significativa entre os sítios anatômicos em termos da sensibilidade. Numa abordagem de rastreamento de múltiplos sítios, a sensibilidade total do método foi de 55% [Marchaim *et al*, 2007]. Resultados mostrando melhor desempenho foram obtidos em estudo semelhante em hospital universitário tailandês, em que os autores avaliaram prospectivamente culturas de rastreamento em amostras coletadas através de *swabs* de 4 diferentes sítios anatômicos em 129 pacientes. A sensibilidade correspondente a cada sítio foi de 25% para amostras de cateter urinário, 52% para pele (região do esterno), 69% para reto, 80% para aspirado traqueal e 85% considerando todos os sítios rastreados [Apisarnthanarak & Warren, 2013].

Doi e colaboradores compararam resultados da estimativa da sensibilidade de culturas de vigilância coletadas através de *swabs* e através de esponjas de 7 e 3 sítios anatômicos diferentes, respectivamente, de 46 pacientes infectados por ACMR. Entre as amostras coletadas com esponjas, a estimativa da sensibilidade foi de 82,6% para coxa, 76,1% para braço e 69,6% para testa, enquanto entre as amostras coletadas com *swab*, os resultados foram de 21,7% para fossa antecubital, 22,2% para interdígitos do pé, 23,9% para testa, 26,1% para axila, 32,6% para narinas, 48,9% para virilha e 52,2% para mucosa bucal [Doi *et al*, 2011]. Ainda que nenhum destes três estudos tenha empregado uma estratégia de rastreamento que permitisse estimar a prevalência, é válido postular que esta seja subestimada devido à baixa sensibilidade do método.

Escassos estudos caracterizaram taxas de prevalência e incidência de ACMR em contextos endêmicos e epidêmicos. Em CTIs de 9 hospitais de Nova Iorque no ano de 2006, período caracterizado como endêmico, as taxas de densidade de incidência de ACMR variaram entre 0,5 e 4,9 isolados/1000 pacientes-dia e, em um hospital, que relatou a ocorrência de surto, a taxa foi de 4,3 isolados/1000 pacientes-dia [Augenbraun *et al*, 2009]. Em 12 hospitais de Porto Alegre, em período caracterizado como “hiperendêmico” em 2009, as taxas variaram entre 0,4 e 9,0 casos/1000 pacientes-dia [Martins *et al*, 2012]. Outros estudos mostraram taxas variando entre 0,06 e 0,46 casos/1000 pacientes-dia [Cho *et al*, 2014] e 0,36 a 11,1 casos/1000 pacientes-dia [Baang *et al*, 2012] porém sem caracterizar o contexto epidemiológico. Nenhum desses estudos caracterizou a estratégia de vigilância empregada para estimar essas taxas ou apresentou a prevalência no período.

Utilizando a estratégia de rastreamento semanal e no momento da admissão em Unidades de Cuidados Intermediários e CTIs no Johns Hopkins Hospital, Maryland, Maragakis e colaboradores estimaram a prevalência de ACMR na admissão em 0,82% para o total de admissões e a incidência em 0,43 casos/1000 pacientes-dia, ainda que o estudo não tenha caracterizado o contexto epidemiológico como endêmico ou epidêmico [Maragakis *et al*, 2008]. Na população de pacientes em uso de ventilação mecânica, residentes em 35 instituições de saúde representativas de toda a área geográfica de Maryland, a prevalência estimada através de rastreamento foi de 21% para isolados de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos e 6% para *Acinetobacter baumannii* resistente a polimixina B [Thom *et al*, 2012]. Fora do contexto de CTIs ou unidades de tratamento para pacientes críticos, a estratégia de rastreamento parece não ser custo-efetiva [Thom *et al*, 2010].

Os objetivos do presente estudo foram estimar a sensibilidade das culturas de rastreamento e a prevalência de pacientes colonizados/infectados por ACMR internados em CTI com níveis endêmicos baixos.

Metodologia

Delineamento

Foi realizado estudo transversal, conduzido no CTI adulto, em hospital universitário terciário com 834 leitos, situado no sul do Brasil, caracterizado por cinco subunidades, correspondendo a 21 leitos (Área 1), 13 (Área 2), 8 (Área 3), 9 (CTI cardíaca) e 3 leitos (Sala de recuperação). Trata-se de um CTI que atende pacientes clínicos e cirúrgicos, exceto trauma, onde cada enfermeiro é responsável por quatro a cinco pacientes e um técnico de enfermagem responde pelo cuidado de um a dois pacientes em turnos de seis horas, 24 horas por dia. Seis médicos com formação em terapia intensiva e cinco médicos em treinamento atuam diariamente.

Por determinação da CCIH, no período de junho de 2009 a maio de 2012, foi implantada estratégia sistemática de rastreamento semanal para ACMR de todos os pacientes internados no CTI. O rastreamento era realizado em dia fixo da semana (domingo) e consistia na coleta das amostras através de *swabs*, de pelo menos três sítios anatômicos (um único *swab* para cada sítio) de cada paciente: orofaringe, pele (região frontal, axilas e região inguinal) e região perianal. No caso de pacientes em ventilação mecânica, o sítio orofaringe era substituído pela aspiração de secreção traqueal. Se houvesse ferida operatória e/ou cateter vascular, era coletado um *swab* de ferida operatória e um *swab* do sítio de inserção do cateter [Kuplich *et al*, 2011]. Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados no CTI, submetidos pelo menos a um rastreamento semanal durante o período. Todos os rastreamentos foram contabilizados na análise descritiva, inclusive aqueles realizados durante reinternações de um mesmo paciente. Informações referentes às pesquisas de rastreamento realizadas no período foram recuperadas através de busca de dados em bancos corporativos do HCPA.

Para estimar a sensibilidade dos rastreamentos foram selecionados os pacientes que, além de submetidos pelo menos a um rastreamento semanal,

também apresentavam uma cultura positiva para ACMR proveniente de amostra clínica recente. Foram consideradas amostras clínicas recentes as amostras obtidas 10 dias antes ou até 7 dias depois da coleta dos *swabs* para rastreamento. Neste caso, foi considerado apenas um rastreamento semanal e uma amostra clínica positiva para ACMR de cada paciente. Havendo mais de um rastreamento semanal ou amostra clínica positiva para ACMR para um mesmo paciente, foi selecionado o rastreamento e a amostra clínica com a data mais próxima entre si. A sensibilidade foi estimada para cada sítio anatômico, separadamente. Pacientes que não efetuaram a coleta de pelo menos 3 sítios anatômicos por rastreamento semanal não foram excluídos da estimativa da sensibilidade.

Medidas de precaução de infecções

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), o primeiro registro de ACMR ocorreu em fevereiro de 2007. Neste mês, a taxa de infecção correspondente a este microrganismo foi de 0,5 casos/1000 pacientes-dia e em maio de 2007, alcançou 0,7 casos/1000 pacientes-dia. Em junho do mesmo ano, a taxa caiu para 0,2 casos/1000 pacientes-dia.

No CTI, os pacientes são atendidos mediante a utilização de medidas de precaução padrão [Garner, 1996]. A CCIH mantém rotina de vigilância epidemiológica mediante busca ativa realizada diariamente no CTI, considerando os critérios do CDC/HSN para a caracterização das infecções hospitalares [Garner *et al*, 1988; Horan, Andrus & Dudeck, 2008]. Os pacientes identificados como portadores do ACMR foram cuidados por profissionais de saúde adotando medidas de precaução por contato, incluindo aventais e luvas descartáveis. Considerando que o CTI possui apenas cinco leitos para isolamento, a área 2 foi dedicada a receber casos com colonização ou infecção como estratégia de coorte de pacientes. Nesta subunidade, os leitos são separados por divisórias fixas, enquanto as áreas 1 e 3 são consideradas subunidades abertas, onde pacientes são alojados em área física comum, separados apenas por cortinas. Para pacientes transferidos a partir de

outros hospitais, medidas de precaução de contato foram adotadas até que os resultados do rastreamento estivessem disponíveis.

Características clínicas dos pacientes colonizados/infectados por ACMR

Para cada paciente colonizado/infectado por ACMR foram coletadas as seguintes informações, recuperadas mediante busca em banco de dados corporativos, registros da CCIH ou consulta aos prontuários: idade; sexo; data de admissão e alta do CTI e escore de APACHE II nas primeiras 48 horas de internação nesta unidade; diagnósticos clínicos classificados mediante código da Classificação Internacional de Doenças, décima versão (CID-10) e presença de comorbidades; óbito durante a internação ou até 6 meses após a aquisição de ACMR; realização de procedimento cirúrgico nos 30 dias anteriores ao isolamento de ACMR em amostra clínica ou rastreamento; uso de ventilação mecânica, cateter intravascular e sonda vesical de demora nos 30 dias anteriores ao isolamento de ACMR; data e resultado dos rastreamentos; data e resultado dos exames bacteriológicos de amostras clínicas em que ACMR foi isolado.

Análise microbiológica

Os *swabs* foram encaminhados ao laboratório e processados na Unidade de Microbiologia, Serviço de Patologia Clínica, HCPA. Inicialmente, foram mergulhados em tubo de ensaio contendo 5 mL de caldo trypticase soy e um disco de imipenem (Oxoid) e incubados a 35°C, por no mínimo, 6 horas. Na sequência, uma alíquota de 10 µL do caldo foi inoculada em Agar MacConkey (BioMérieux) e incubada a 35°C, por até 48 horas. Após o isolamento, a identificação do *Acinetobacter* spp. foi realizada através de métodos bioquímicos convencionais e confirmada através de método automatizado (Vitek, BioMérieux), quando se tratava do primeiro isolado do paciente.

Os exames bacteriológicos de amostras clínicas foram realizados mediante solicitação médica e o teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado através do método de disco-difusão, conforme as recomendações do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), vigentes para período do estudo [CLSI, 2009].

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa PASW Statistics (versão 18; SPSS; USA). As características clínicas dos pacientes colonizados/infectados foram apresentadas como frequências absoluta e relativa correspondente para variáveis categóricas ou como média/desvio padrão correspondente para variáveis contínuas. A significância foi verificada através do teste *t* de Student para amostras independentes e teste Qui-quadrado de associação – teste χ^2 de Pearson ou teste Exato de Fisher.

A análise descritiva das culturas de vigilância foi apresentada como frequência absoluta e relativa do total de rastreamentos realizados e isolados positivos para cada um dos sítios anatômicos rastreados. A comparação entre os resultados positivos dos diferentes sítios anatômicos foi verificada através do teste Qui-quadrado de igualdade de proporções – teste χ^2 de Pearson. Para todas as análises foi considerado nível de significância igual ou menor que 0,05.

Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número CAAE 45417215.9.0000.5327. Não foi obtido consentimento informado dos pacientes submetidos ao rastreamento, seja por tratar-se de política institucional implantada pela CCIH ante a presença de multirresistência bacteriana, seja porque os dados foram anônimos.

Resultados

Durante o período do estudo, 2.561 pacientes foram admitidos no CTI, dos quais 1.706 (66,6%), submetidos ao rastreamento para ACMR durante a internação. Em 855 (33,4%) pacientes, não foi possível realizar o rastreamento por limitações da logística de realização dos exames praticada pela instituição. Embora estes pacientes tenham permanecido no CTI por mais de 48 horas, não permaneceram internados na unidade até o dia da semana em que era realizada a pesquisa de rastreamento. Em 2/855 destes pacientes, foi isolado ACMR em amostra clínica. Entre os 1706 pacientes rastreados, 163 (9,66%) estavam colonizados/infectados (95 infectados, 68 colonizados) por ACMR. Quarenta e dois pacientes (2,5%) adquiriram ACMR antes da primeira internação no CTI, 20 foram transferidos de outros hospitais. Em 5 dos 20 pacientes transferidos de outros hospitais (2 infectados e 3 colonizados), ACMR não foi isolado durante a internação no HCPA. Dezoito pacientes (1,0%) adquiriram ACMR nas primeiras 48 horas de internação; 75 (4,4%) durante a primeira, 24 (1,4%) durante a segunda e 4 (0,2%) durante a terceira internação no CTI. Em 40 pacientes (39 infectados, 1 colonizado) o ACMR foi isolado apenas em amostras clínicas, em 63 (12 infectados, 51 colonizados), apenas em amostra de rastreamento e em 55 (42 infectados, 13 colonizados), em ambas (Figura 1).

De junho de 2009 a maio de 2012, a densidade de incidência de ACMR no CTI foi de 2,63 casos/1.000 pacientes-dia e variou entre zero e 10,6 casos/1.000 pacientes-dia. A prevalência de pacientes colonizados ou infectados por ACMR no CTI neste mesmo período foi de 9,5% (163/1706 pacientes). Quando estimada apenas através das amostras de rastreamento, a prevalência pacientes colonizados ou infectados foi de 6,9% (118/1706 pacientes) e a prevalência de pacientes colonizados foi de 3,7% (64/1706 pacientes).

A Tabela 1 apresenta as características clínicas dos 163 pacientes infectados/colonizados por ACMR incluídos no estudo. Foram avaliadas as seguintes comorbidades: aneurisma da aorta; cirrose hepática e hepatite viral crônica;

diabetes; doença broncopulmonar crônica (doença broncopulmonar obstrutiva crônica, asma, neoplasia pulmonar); doença cardíaca; doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral, aneurisma, hemorragia meníngea, neoplasia cerebral); doenças hematológicas não neoplásicas (anemia falciforme, anemia megaloblástica, anemia aplástica, púrpura pancitopênica); doença renal crônica; imunossupressão (HIV, transplante, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, polimiosite, miastenia gravis, granulomatose de Wegner); manifestações do trato digestivo (diverticulite, abdômen agudo, hemorragia digestiva, perfuração intestinal, calculose biliar, pancreatite, colecistite crônica); manifestações neurológicas não cerebrovasculares (convulsões, epilepsia, paralisia cerebral infantil, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis); manifestações tromboembólicas; neoplasia de órgãos sólidos e hematopoiéticos; trauma e complicações relacionadas a trauma. Para os 20 pacientes que vieram transferidos de outros hospitais, não foi possível recuperar as informações a respeito do uso de ventilação mecânica, cateter intravascular, sonda vesical de demora e realização de procedimento cirúrgico prévio à aquisição de ACMR. Nenhuma das variáveis apresentou diferença significativa, embora 69 pacientes infectados (72,6%) fossem do sexo masculino ($P = 0,06$).

A maioria das infecções correspondeu ao trato respiratório (62 pacientes; 65,3%), seguidas de sepse (9; 9,5%), infecção abdominal (8; 8,4%), infecção urinária (5; 5,3%), infecção da pele (5; 5,3%), infecção relacionada a cateter (3; 3,2%), meningite (2; 2,1%) e osteomielite (1; 1,1%). Entre os 12 pacientes infectados para os quais o ACMR foi isolado apenas em amostras de rastreamento, 8 apresentavam infecção do trato respiratório e o ACMR foi isolado em aspirado traqueal e orofaringe em 6 e 2 pacientes, respectivamente, 2 apresentavam infecção abdominal, com ACMR isolado em ferida operatória e 2, infecção da pele com ACMR isolado neste sítio. Um único paciente considerado colonizado teve ACMR isolado apenas em amostra clínica de urina.

Um total de 14.638 culturas de rastreamento foram realizados em 1705 pacientes durante o período do estudo. Em 192 (1,3%) rastreamentos, o ACMR foi isolado em 118 pacientes. Dos rastreamentos realizados, 1.188 compreenderam swabs em orofaringe, dos quais 18 positivos (1,5%); 3.794 rastreamentos em swabs aplicados na pele, dos quais 45 (1,2%) positivos; 3.793 rastreamentos na região perianal, sendo 52 positivos (1,4%); 906 rastreamentos em ferida operatória, correspondendo a 9 positivos (1%); 1.748 rastreamentos em aspirado traqueal, 15 positivos (0,9%) e 3.209 rastreamentos em sítio de inserção de cateter, 53 positivos (1,7%). Os resultados estão apresentados na Tabela 2. Não houve diferença significativa na efetividade entre os diferentes sítios anatômicos estudados ($P = 0,20$).

A Tabela 3 apresenta os resultados da sensibilidade dos rastreamentos em diferentes sítios anatômicos, de 70 pacientes com ACMR isolado em amostra clínica recente. Os sítios que apresentaram maior sensibilidade foram aspirado traqueal (41,5%) e orofaringe (40%), seguido de ferida operatória (37,5%). Entre os sítios de rastreamento, a menor sensibilidade foi obtida com amostras coletadas da região perianal (22,9%), porém mais elevada que a menor sensibilidade obtida entre os sítios clínicos, do sítio de inserção de cateter (14,5%). Com exceção de 2 pacientes, para os quais foi coletada amostra de apenas um sítio anatômico, os demais tiveram 3 (17 pacientes), 4 (30 pacientes) e 5 (21 pacientes) sítios rastreados. Do total dos 70 pacientes incluídos, 42 tinham pelo menos uma amostra de rastreamento com ACMR positivo, variando entre 1 e 4 rastreamentos positivos. A sensibilidade total do método foi de 60% (IC95% 49 - 71) considerando a abordagem de rastreamento de múltiplos sítios.

Discussão

A sensibilidade do método de rastreamento (60%) observada em nosso estudo apresentou resultados intermediários àqueles já publicados na literatura, correspondendo a 55% no estudo de Marchaim e colaboradores (22 pacientes)

[Marchaim *et al*, 2007] e 85% segundo Apisarnthanarak & Warren (129 pacientes) [Apisarnthanarak & Warren, 2013]. A acurácia e a efetividade do rastreamento para ACMR ainda estão por ser melhor avaliadas, seja em função das diferenças em relação às sensibilidades obtidas em diferentes estudos, métodos e locais de obtenção dos isolados [Marchaim *et al*, 2007], [Doi *et al*, 2011], [Apisarnthanarak & Warren, 2013], seja por estar relacionadas aos contextos endêmico e epidêmico – e portanto às taxas de incidência e prevalência. Além disso, fatores de risco para a colonização e infecção, como proporção de sítios afetados, realização de procedimentos invasivos e a morbidade dos pacientes também condicionam tais contextos, para além da pressão de colonização e pressão seletiva exercida por antimicrobianos.

Considerando que a sensibilidade apresenta variação para cada um dos locais de aplicação do swab [Marchaim *et al*, 2007], [Apisarnthanarak & Warren, 2013], cabe considerar os resultados obtidos pelo estudo de Doi e colaboradores. Entre as amostras coletadas com esponjas, a estimativa da sensibilidade foi de 82,6% para coxa, 76,1% para braço e 69,6% para testa, enquanto entre as amostras coletadas com *swab*, os resultados foram de 21,7% para fossa antecubital, 22,2% para interdígitos do pé, 23,9% para testa, 26,1% para axila, 32,6% para narinas, 48,9% para virilha e 52,2% para mucosa bucal [Doi *et al*, 2011]. Ainda que nenhum destes três estudos tenha empregado uma estratégia de rastreamento que permitisse estimar a prevalência, é válido postular que esta seja subestimada devido à baixa sensibilidade do método.

Nosso estudo possui algumas limitações. Em 855 (33,39%) pacientes não foi possível realizar o rastreamento para a presença do ACMR, por limitações da logística de realização dos exames praticada pela instituição. Trata-se de um estudo realizado em um único centro. Dessa forma, aspectos como a política institucional de medidas de precaução e controle de infecções hospitalares, a prevalência e níveis endêmicos de ACMR e políticas de rastreamento, detecção e controle de microrganismos multirresistentes podem de alguma maneira condicionar as

estimativas relatadas no presente estudo. Da mesma maneira, não foi observado o rastreamento mínimo de 3 sítios em todos os pacientes incluídos.

Na metodologia que estabelecemos para análise microbiológica não foram utilizados meios seletivos para o isolamento de ACMR, como Leeds *Acinetobacter* modificado e CHROMagar *Acinetobacter* [Doi *et al*, 2011], [Doi *et al* 2012]. O primeiro contém inibidores de crescimento de bactérias gram positivas e gram negativas exceto o *Acinetobacter* e segundo, inibidores de crescimento de bactérias gram positivas e bactérias gram negativas sensíveis a carbapenêmicos, sendo que ambos contém substratos que conferem cor característica às colônias de *Acinetobacter*. Como as amostras foram incubadas em caldo contendo disco de imipenem e depois semeadas em meio seletivo para gram negativos, consideramos que essa não deva ser apontada como uma limitação em nosso estudo ou que possa ter interferido na determinação da sensibilidade, mesmo pressupondo que o desenvolvimento de cor característica facilite a identificação das colônias.

A implantação da pesquisa de rastreamento para ACMR entre pacientes internados em unidades hospitalares como estratégia para prevenir desfechos como infecção e mortalidade, reduzindo custos hospitalares, foi avaliada por Coyle e colaboradores através de simulação pelo modelo de Monte Carlo. No cenário em que a prevalência de ACMR é superior a 2%, ainda que o método apresente sensibilidade de 55%, que corresponde ao valor mais baixo utilizado pelos autores no modelo de simulação, a estratégia mostrou-se custo-efetiva para reduzir transmissão, desenvolvimento de infecção, mortalidade associada e custos hospitalares envolvendo a aquisição de ACMR [Coyle *et al*, 2014].

Estudos prospectivos baseados no rastreamento sequencial de pacientes comparando diferentes estratégias e metodologias de obtenção de amostras poderão melhor estabelecer, em futuro próximo, a eficácia e segurança de métodos de identificação de pacientes colonizados com ACMR.

Referências bibliográficas

1. ARVANITI, K; LATHYRIS, D; RUIMY, R; HAIDICH, AB; KOULOURIDA, V; NIKOLAIDIS, P; MATAMIS, D & MIYALIS, S; 2012. The Importance of colonization pressure in multiresistant *Acinetobacter baumannii* acquisition in a Greek intensive care unit. *Critical Care* 16: R102.
2. BOYER, A; DOUSSAU, A; THIÉBAUL, R; VERNIER, AG; TRAN, V; BOULESTREAU, H; BÉBÉAR, C; VARGAS, F; HILBERT, G; GRUSON, D & ROGUES, AM; 2011. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patient's environment. *Critical Care* 15: R55.
3. CORBELLA, X; MONTERO, A; PUJOL, M; DOMINGUEZ, MA; AYATS, J; ARGERICH, MJ; GARRIGOSA, F; ARIZA, J & GUDIOL, F; 2000. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology* 38: 4086-95.
4. D'AGATA, EMC; THAYER, V & SCHAFFNER, W; 2000. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 588-91.
5. DALBEN, MF; BASSO, M; GARCIA, CP; COSTA, SF; TOSCANO, CM; JARVIS, WR; LOBO, RD; OLIVEIRA, SF & LEVIN, AS; 2013. Colonization pressure as a risk factor for colonization by multiresistant *Acinetobacter* spp. and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clinics* 68: 1128-33.
6. FORTALEZA, CMC; FREITAS, FM & LAUTERBACH, GP; 2013. Colonization pressure and risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical surgical intensive care unit in Brazil. *Am J Infect Control* 41: 263-5.
7. CHEN, C-H; LIN, L-C; CHANG, Y-J; CHEN, Y-M; CHANG, C-Y & HUANG, C-C; 2015. Infection control programs and antibiotic control programs to limit transmission of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections: evolution of old problems and new challenges for institutes. *Int J Environ Res Public Health* 12: 8871-82.
8. LATIBEAUDIÈRE, R; ROSA, R; LAOWANSIRI, P; ARHEART, K; NAMIAS, N & MUNOZ-PRICE, LS; 2015. Surveillance cultures growing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* predict the development of clinical infections: a retrospective cohort study. *Clinical Infectious Disease* 60: 415-22.
9. PLAYFORD, EG; CRAIG, JC & IREDELL, JR; 2007. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for

- acquisition, infection and their consequences. *Journal of Hospital Infection* 65: 204-11.
10. 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; 2010. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infectious Diseases* 10: 228.
 11. THOM, KA; HSIAO, WWL; HARRIS, AD; STINE, OC; RASKO, DA & JOHNSON, JK; 2010. Patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections are colonized in the gastrointestinal tract with identical strains. *Am J Infect Control* 38: 751-3.
 12. MARCHAIM, D; NAVON-VENEZIA, S; SCHWARTZ, D; TARABEIA, J; FEFER, I; SCHWABER, MJ & CARMELI, Y; 2007. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology* 45: 1551-5.
 13. APISARNTHANARAK, A & WARREN, DK; 2013. Screening for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization sites: an implication for combination of horizontal and vertical approaches. *Clinical Infectious Diseases* 56: 1057-9.
 14. DOI, Y; ONHOHA, EO; ADAMS-HADUCH, JM; PAKSTIS, DL; McGAHA, TL; WERNER, CA; PARKER, BN; BROOKS, MM; SHUTT, KA; PASCULLE, AW; MUTO, CA & HARRISON, LH; 2011. Screening for *Acinetobacter baumannii* colonization by use of sponges. *Journal of Clinical Microbiology* 49: 154-8.
 15. AUGENBRAUN, MH; CALFEE, DP; CURRIE, BP; FURUYA, EY; HOLZMAN, R; MONTECALVO, MC; PHILLIPS, M; POLSKY, B & SEPKOWITZ, KA; 2009. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in New York city – 10 years into the epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30: 196-7.
 16. MARTINS, AF; KUCHENBECKER, RS; PILGER, KO; PAGANO, M; BARTH, AL; CMCIES-PMPA/SMS TASK FORCE; 2012. High endemic levels of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitals in southern Brazil. *American Journal of Infection Control* 40: 108-12.
 17. CHO, O-H; BAK, MH; BAEK, EH; PARK, KH; KIM, S & BAE, I-G; 2014. Successful control of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Korean university hospital: a 6-year perspective. *Am J Infect Control* 42: 976-9.
 18. BAANG, JH; AXELROD, P; DECKER, BK; HUJER, AM; DASH, G; TRUANT, AR; BONOMO, RA & FEKETE, T; 2012. Longitudinal

- epidemiology of multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter* spp. in a tertiary-care hospital. *Am J Infect Control* 40: 134-7.
19. MARAGAKIS, LL; TUCKER, MG; MILLER, RG; CARROLL, KC & PERL, TM; 2008. Incidence and prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter* using targeted active surveillance cultures. *JAMA* 299: 2513-4.
 20. THOM, KA; MARAGAKIS, LL; RICHARDS, K; JOHNSON, JK; ROUP, B; LAWSON, P; HARRIS, AD; FUSS, EP; PASS, MA; BLYTHE, D; PERENCEVICH, EN; WILSON, L & MARYLAND MDRO PREVENTION COLLABORATIVE; 2012. Assessing the burden of *Acinetobacter baumannii* in Maryland: a statewide cross-sectional period prevalence survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33: 883-8.
 21. COYLE, JR; KAYE, KS; TAYLOR, T; TANSEK, R; CAMPBELL, M & MARCHAIM, D; 2014. Effectiveness and cost of implementing an active surveillance screening policy for *Acinetobacter baumannii*: a Monte Carlo simulation model. *Am J Infect Control* 42: 283-7.
 22. KUPLICH, NM; GASTAL, SL; DEUTSCHENDORF, C; JACOBY, TS; LOVATTO, CG; KONKEWICZ, LR; PIRES, MR; MACHADO, DP; AQUINO, VR & DOS SANTOS, RP; 2011. Política de prevenção da disseminação de germes multirresistentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA* 31: 80-9.
 23. GARNER, JS; 1996. Guideline for isolation precautions in hospitals: The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:53-80.
 24. GARNER JS, JARVIS WR, EMORI TG, HORAN TC, HUGHES JM; 1988. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 16:128-40.
 25. HORAN TC, ANDRUS M, DUDECK MA; 2008. 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* 36:309-32.
 26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 19th informational supplement. Approved standard M100-S19. CLSI: Wayne, PA, 2009.

Figura 1: Fluxograma da estimativa de prevalência de ACMR entre os pacientes admitidos no CTI durante o período do estudo

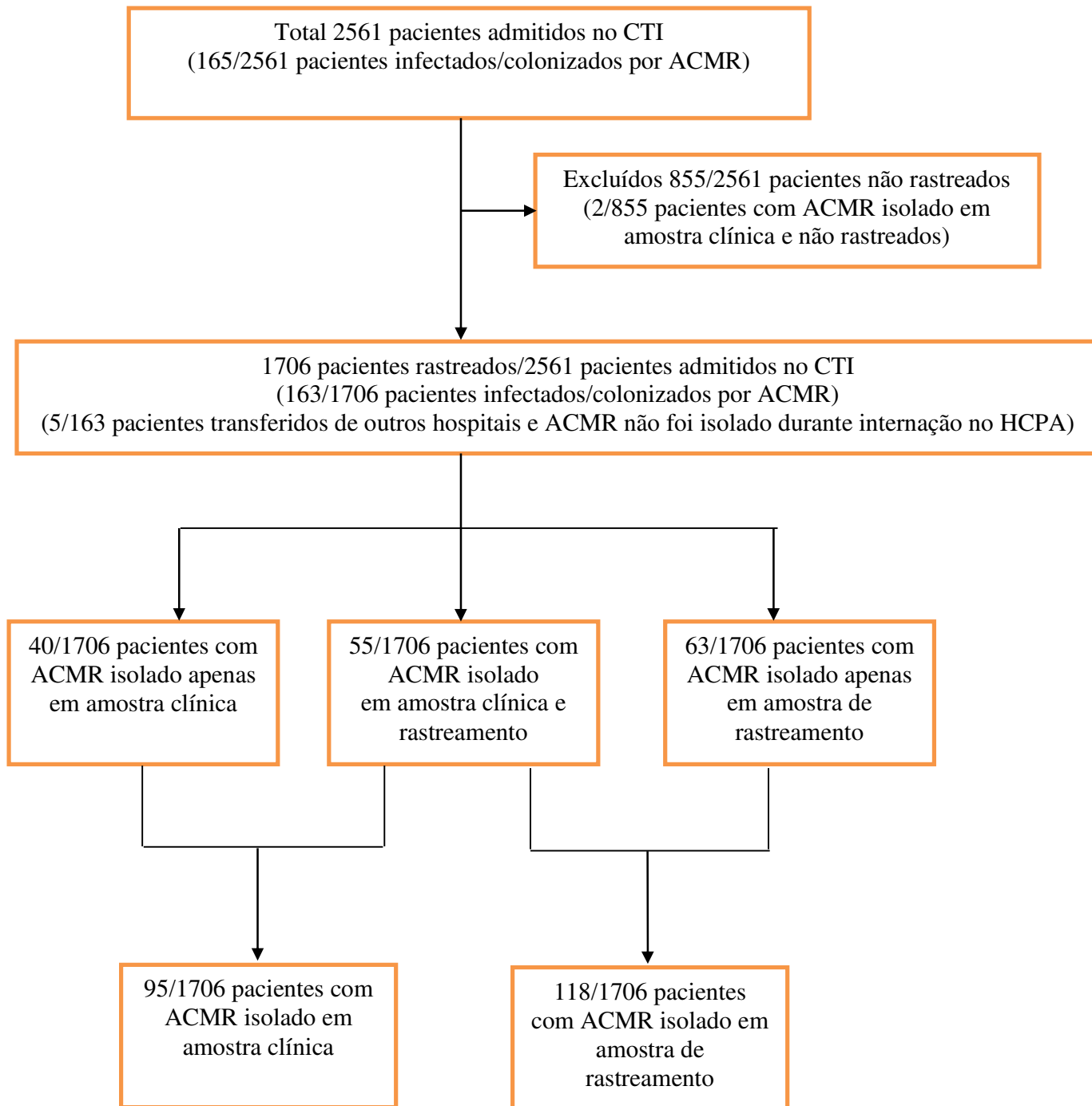


Tabela 1: Características dos 163 pacientes infectados/colonizados por ACMR que estiveram internados no CTI de junho/2009 a maio/2012

Variável	Pacientes infectados por ACMR (n=95)	Pacientes colonizados por ACMR (n=68)	Valor de P
Sexo			0,06
Masculino	69 (72,6%)	39 (57,4%)	
Feminino	26 (27,4%)	29 (42,6%)	
Idade (média; SD)	57,08 ±17,67	58,47 ±17,05	0,62
Escore APACHE II (média ±SD)	23,11 ±8,81	21,28 ±7,62	0,18
Comorbidades			
Aneurisma de aorta	1 (1,1%)	1 (1,5%)	1,00
Cirrose hepática e hepatite viral crônica	6 (6,3%)	4 (5,9%)	1,00
Diabetes	13 (13,8%)	11 (16,2%)	0,85
Doença cardíaca	15 (15,8%)	18 (26,5%)	0,14
Doença cerebrovascular	17 (17,9%)	9 (13,2%)	0,56
Doenças hematológicas não neoplásicas	0 (0%)	1 (1,1%)	1,00
Doença pulmonar crônica	7 (7,4%)	4 (5,9%)	0,76
Doença renal crônica	16 (16,8%)	8 (11,8%)	0,50
Imunossupressão	14 (14,7%)	9 (13,2%)	0,97
Manifestações neurológicas não cerebrovasculares	7 (7,4%)	1 (1,5%)	0,14
Manifestações do trato digestivo	20 (21,1%)	15 (22,1%)	1,00
Manifestações trombo-embólicas	6 (6,3%)	7 (10,3%)	0,53
Neoplasia de órgãos sólidos e hematopoiéticos	14 (14,7%)	10 (14,7%)	1,00
Trauma e complicações relacionadas a trauma	12 (12,6%)	6 (8,8%)	0,61
Procedimento cirúrgico	33 (40,2%)	19 (35,2%)	0,68
Cateter intravascular	51 (60,7%)	29 (49,2%)	0,23
Sonda vesical de demora	47 (56,0%)	29 (49,2%)	0,53
Ventilação mecânica	38 (45,8%)	26 (44,1%)	0,97
Mortalidade	49 (51,6%)	28 (41,2%)	0,25

Tabela 2: Resultados do total de rastreamentos realizados no período de junho/2009 a maio/2012, em diferentes sítios anatômicos de 1706 pacientes rastreados/163 pacientes com ACMR, internados no CTI

Sítio anatômico	Nº rastreamentos realizados (%) ^a	Nº isolados positivos de <i>Acinetobacter</i> sp. multirresistente (%) ^b
Sítios de vigilância		
Orofaringe	1188 (8,1)	18 (1,5)
Pele	3794 (25,9)	45 (1,2)
Perianal	3793 (25,9)	52 (1,4)
Sítios clínicos		
Ferida operatória	906 (6,2)	9 (1,0)
Aspirado traqueal	1748 (11,9)	15 (0,9)
Inserção de cateter	3209 (21,9)	53 (1,7)
Total	14638 (100,0)	192 (1,3)

^a Percentual dentro da coluna

^b Percentual dentro da linha

Teste Qui-quadrado de Pearson P=0,20

Tabela 3: Sensibilidade das culturas de vigilância de diferentes sítios anatômicos entre 70 pacientes com isolado de ACMR em amostra clínica recente (10 dias antes ou até 7 dias depois do rastreamento)

Sítio anatômico	Nº pacientes rastreados	Nº isolados ACMR	Sensibilidade (%) (IC 95%)
Sítios de vigilância			
Orofaringe	15	6	40,0 (15,0 – 65,0)
Pele	70	20	28,6 (18,6 – 38,6)
Perianal	70	16	22,9 (12,9 – 32,9)
Sítios clínicos			
Ferida operatória	32	12	37,5 (20,5 – 54,5)
Aspirado traqueal	29	12	41,4 (23,4 – 59,4)
Inserção de cateter	62	9	14,5 (5,5 – 23,5)

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ACMR é considerado um patógeno tipicamente nosocomial, acometendo em particular, pacientes internados em CTIs. Com poucos fatores de virulência identificados, sua fácil adaptação ao ambiente hospitalar é atribuída à aquisição rápida e cumulativa de resistência aos antimicrobianos e à capacidade de permanecer viável em superfícies secas. Tanto o próprio ambiente, quanto pacientes portadores podem servir como reservatórios ou fontes de transmissão de ACMR.

Dentro da diversidade de mecanismos envolvidos na transmissão hospitalar de ACMR, a transmissão cruzada, e conseqüentemente a PC, demonstrou ser fator de risco associado à aquisição desta bactéria pelo paciente internado. Ainda que tal associação seja mais comumente evidenciada ou esperada em contextos epidemiológicos caracterizados como epidêmicos, em nosso estudo, a associação mostrou-se significativa mesmo tratando-se de uma unidade de terapia intensiva com baixos níveis endêmicos de ACMR. A pressão de colonização por ACMR manteve-se associada a risco de aquisição da bactéria, mesmo considerando-se a presença, na análise multivariável, de outros fatores de risco tradicionais.

Devido à escassez de informações disponíveis quanto à prevalência e incidência de ACMR em contextos endêmicos e epidêmicos, poucos estudos possibilitaram que estabelecêssemos comparações com as taxas encontradas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, estudos que mostraram associação significativa entre a PC e a aquisição de ACMR foram realizados em contextos exclusivamente epidêmicos ou então em períodos que abrangeram contexto epidêmico e endêmico, utilizando distintas métricas para a PC e RC como medida de associação. Contudo, consideramos tratar-se de um hospital com baixos níveis de ACMR, correspondentes tanto aos períodos epidêmicos quanto endêmicos. No que se refere ao nosso conhecimento, trata-se do primeiro estudo relatando taxas de prevalência e incidência que caracterizaram contexto de baixos níveis endêmicos, no qual se constatou associação entre a PC com o risco de aquisição de ACMR em pacientes adultos submetidos à terapia intensiva. Tal achado impacta na atenção que

deve ser dada às medidas de prevenção e controle, mesmo durante períodos de baixa endemicidade.

A “pressão seletiva” do uso de antimicrobianos carbapenêmicos e quinolonas foi avaliada como uma variável categórica (binária) e também como uma variável quantitativa, definida neste caso, como dias em uso de carbapenêmicos ou quinolonas. Embora já tenha sido descrita na literatura como fator de risco associado à aquisição de ACMR, em nosso estudo tal associação não foi observada, nem mesmo na análise univariável, nem quando consideramos o total de dias em tratamento. Nossa coleta de dados para o uso de antimicrobianos restrito ao período de internação no CTI foi uma das limitações deste estudo e pode representar um período de tempo insuficiente para que se observe o efeito da “pressão seletiva”. Outro aspecto a ser considerado é que a própria definição que utilizamos para esta variável, ou seja, duração total do tratamento, não abrange os dois fatores responsáveis por exercer pressão seletiva, o tempo (duração do tratamento) e a carga de antimicrobianos administrada para cada paciente (dosagem). Ou ainda, é possível que em contexto com evidência de transmissão cruzada, apesar da baixa endemicidade, a pressão seletiva assuma um papel menos importante.

Além do uso de antimicrobianos, a necessidade de ventilação mecânica, outro fator já bem estabelecido na literatura, também não esteve associada à aquisição de ACMR em nosso estudo. Talvez os baixos níveis endêmicos e conseqüentemente, a baixa incidência de ACMR em nossa amostragem de pacientes tenha resultado na incapacidade de observarmos esta associação.

Nosso estudo também incluiu a realização das culturas de rastreamento como medida implantada para o controle de ACMR no âmbito de unidades de terapia intensiva. Embora um estudo mostre melhor desempenho para o método empregado, verificamos baixa sensibilidade entre as culturas de rastreamento com amostras de diferentes sítios anatômicos, o que representa uma limitação para real estimativa da prevalência de ACMR e conseqüentemente, da PC.

Quanto à implantação de rastreamentos em contextos de baixa endemicidade, mesmo que num cenário com prevalência de ACMR superior a 2% a simulação realizada por Coyle e colaboradores tenha se mostrado custo-efetiva, acreditamos que a efetividade desta estratégia ainda é questionável.

Talvez seja vantajosa em contextos epidêmicos ou altamente epidêmicos, ou ainda, entre pacientes com alto risco de infecção por ACMR. Vale a ressalva de que até o presente momento, não encontramos evidências mensurando a transmissibilidade do ACMR pelo portador assintomático, mas é possível que existam diferenças na transmissão por pacientes colonizados e infectados, atribuíveis à carga de bactérias presente em tais situações.

Estudos futuros, preferencialmente prospectivos, deverão ser mais capazes de utilizar métricas mais precisas não apenas para aferir a pressão de colonização e, conseqüentemente, estimar taxas de prevalência mais acuradas, como também para melhor elucidar a dinâmica da transmissão do ACMR e da pressão seletiva dentro do ambiente hospitalar, quando considerados diferentes contextos epidemiológicos. Da mesma forma, a sensibilidade e efetividade de estratégias de rastreamento do ACMR, avaliadas através de estudos prospectivos, poderão melhor estabelecer a eficácia e segurança de métodos de identificação de pacientes colonizados.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Importância da pressão de colonização bacteriana e da pressão seletiva do uso de antimicrobianos na aquisição de isolados de *Acinetobacter* spp. multirresistente em Unidade de Terapia Intensiva

Pesquisador: Eliane Würdig Roesch

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45417215.9.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.096.004

Data da Relatoria: 03/06/2015

Apresentação do Projeto:

Projeto acadêmico vinculado a Doutorado no PPG Epidemiologia com consultas em banco de dados da CCIH do HCPA. Estudo retrospectivo. A pressão de colonização é definida como a proporção de pacientes colonizados e/ou infectados por determinado microrganismo (prevalência) em uma unidade hospitalar, durante um período de tempo. Tal prevalência representa a probabilidade de transmissão cruzada dentro da unidade. Vários estudos tem explorado este conceito na aquisição hospitalar de bactérias Gram positivas, mas poucos estudos foram realizados explorando o conceito de pressão de colonização na aquisição hospitalar de bactérias Gram negativas. Mais recentemente, um estudo demonstrou que a pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos pode estar interagindo com a pressão de colonização no processo de aquisição de microrganismo multirresistente. O objetivo deste projeto é avaliar a influência da pressão de colonização, da pressão seletiva e da interação de ambas na dinâmica da aquisição de *Acinetobacter* spp. multirresistente em UTIs. Para tanto, serão utilizadas as informações registradas nos prontuários dos pacientes ou disponíveis em bancos de dados corporativos, numa coorte de pacientes adultos, internados em Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de junho de 2009 a maio de 2012.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359--7640

Fax: (513)359--7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.096.004

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar a influência da pressão de colonização e pressão de seleção induzida por antimicrobianos carbapenêmicos e quinolonas no risco de aquisição de isolados de *Acinetobacter* spp. provenientes de cepas multirresistentes aos antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva do HCPA.

Objetivos específicos:

- 1) Caracterizar a ocorrência das infecções hospitalares causadas por isolados de *Acinetobacter* spp. provenientes de cepas multirresistentes nas unidades de terapia intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- 2) Realizar análise descritiva das culturas de vigilância para *Acinetobacter* spp. multirresistente e rendimento/efetividade dos rastreamentos (nº de rastreamentos realizados para cada isolado positivo).
- 3) Caracterizar o risco de infecção por *Acinetobacter* spp. multirresistente em pacientes previamente colonizados por esta bactéria (portadores assintomáticos que foram identificados através das culturas de rastreamento).
- 4) Caracterizar a associação entre os seguintes fatores e a aquisição de infecção por *Acinetobacter* spp. multirresistente dentro das UTIs, quando ajustados pela pressão de colonização: a) taxa de adesão à higienização das mãos dos profissionais de saúde; b) consumo médio de álcool gel utilizado para higienização das mãos dos profissionais de saúde; c) relação entre profissionais de saúde-paciente; d) escore de APACHE II; e) uso de ventilação mecânica; f) presença de cateter intravascular; g) tratamento com antibióticos carbapenêmicos ou quinolonas; h) tempo de permanência na UTI.
- 5) Caracterizar as associações entre a pressão de colonização e as diferentes métricas utilizadas para definir esta condição.
- 6) Avaliar a influência da pressão seletiva no desenvolvimento de infecção/ colonização por *Acinetobacter* spp. multirresistente entre os pacientes com isolados prévios de cepas sensíveis a antibióticos carbapenêmicos, comparados aos pacientes sem isolados prévios de *Acinetobacter* spp.
- 7) Avaliar a interação da pressão de colonização e da pressão seletiva, analisando os efeitos da duração do tratamento com carbapenêmicos ou quinolonas e das doses prescritas destes antibióticos na aquisição de *Acinetobacter* spp. multirresistente.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359--7640

Fax: (513)359--7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.096.004

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os autores:

Riscos:

Não se aplica.

Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem escrito, é atual e relevante. Está prevista a inclusão de 6500 indivíduos, coorte retrospectiva de todos os pacientes consecutivos, adultos, maiores de 18 anos de idade, que estiveram internados nas UTIs do HCPA no período de junho de 2009 a maio de 2012 e para os quais foi realizada pesquisa de rastreamento para *Acinetobacter* spp. multirresistente no momento da admissão. Está prevista consulta aos bancos de dados institucionais e prontuários de pacientes. O tempo previsto para a realização do projeto é de 9 meses, sendo que está previsto coleta de dados em 2 meses.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Apresenta Folha de Rosto.
- Apresenta Formulário de Delegações de Funções.
- Apresenta Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais.
- Propõe dispensa de TCLE.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresenta as seguintes pendências:

- 1) Rever o título. O título do projeto é de difícil entendimento, já que contém expressões e termos

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359--7640

Fax: (513)359--7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.096.004

específicos da área de epidemiologia.

2) Revisar os riscos e benefícios do projeto no corpo do texto e na plataforma Brasil. Há possíveis riscos que estão relacionados à quebra de confidencialidade. Há possíveis benefícios já que o conhecimento adquirido poderá fornecer dados para auxiliar a CCIH a aprimorar o controle de infecção hospitalar por este tipo de microrganismo.

3) Atualizar cronograma e considerar aumentar o tempo total de realização do projeto. O tempo previsto para execução do projeto parece ser muito curto para a coleta de tantos dados nos prontuários e nas bases institucionais.

4) Tendo em vista que os prontuários dos pacientes serão consultados para obtenção de informações que não estejam disponíveis em bancos de dados, os pesquisadores devem assinar também o "Termo de Compromisso para Utilização de Dados de Prontuários", além do "Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais" já apresentado.

5) Rever o pesquisador responsável pelo projeto. Recomendamos a troca de pesquisador responsável para o orientador, Prof. Ricardo de Souza Kuchenbecker.

A UARP/GPPG encontra-se à disposição dos pesquisadores para auxiliar na resposta às pendências, na revisão de Termos de Consentimento e para quaisquer outros esclarecimentos, se necessário.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A análise foi realizada com base em todos os documentos apresentados, incluindo o projeto em sua íntegra. O projeto deverá estar cadastrado também no sistema WebGPPG, em função dos aspectos logísticos e financeiros.

Os pesquisadores deverão responder a todos os questionamentos indicados na lista de pendências apontadas no campo Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações deste parecer,

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359--7640

Fax: (513)359--7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.096.004

identificando claramente as respostas de acordo com a numeração das pendências, através de uma carta ao CEP (em documento editável/word), que deverá ser adicionada à Plataforma Brasil. Quando a resposta alterar os documentos anteriormente submetidos, como, por exemplo, o projeto ou o TCLE, adicionar na carta de respostas claramente a identificação do item que foi modificado e nova versão dos documentos.

PORTO ALEGRE, 08 de Junho de 2015

Assinado por:
José Roberto Goldim
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br