



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Viviane Decicera Colombo Oliveira

**Fatores de Risco de Letalidade Precoce em
Pacientes com Alta Mortalidade em Unidade
de Terapia Intensiva com Bacteremia por
Acinetobacter baumannii Resistente a
Carbapenêmicos**

**São José do Rio Preto
2018**

Viviane Decicera Colombo Oliveira

**Fatores de Risco de Letalidade Precoce em
Pacientes com Alta Mortalidade em Unidade
de Terapia Intensiva com Bacteremia por
Acinetobacter baumannii Resistente a
Carbapenêmicos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
São José do Rio Preto para obtenção do Título
de Doutor no Curso de Pós-graduação em
Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e
Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Góngora Rubio

São José do Rio Preto
2018

Oliveira, Viviane Decicera Colombo

Fatores de risco de letalidade precoce em pacientes com alta mortalidade em unidade de terapia intensiva com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos / Viviane Decicera Colombo Oliveria

São José do Rio Preto, 2018

56 p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Fernando Góngora Rubio

1. *Acinetobacter baumannii*; 2. Resistência a Antibióticos; 3. Bacteremia; 4. Unidade de Terapia Intensiva; 5. Letalidade.

Viviane Decicera Colombo Oliveira

**Fatores de Risco de Letalidade Precoce em
Pacientes com Alta Mortalidade em Unidade
de Terapia Intensiva com Bacteremia por
Acinetobacter baumannii Resistente a
Carbapenêmicos**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: **Prof. Dr. Fernando Góngora Rubio**

2º Examinador: **Prof. Dr.**

3º Examinador: **Prof. Dr.**

4º Examinador: **Prof. Dr.**

5º Examinador: **Prof. Dr.**

Suplentes: **Prof. Dr.**

Prof. Dr.

São José do Rio Preto, ____/____/2018

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iv
Lista de Tabelas.....	v
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
1. Introdução	1
1.1. Objetivo	11
2. Casuística e Métodos	13
2.1. Tipo de Estudo	13
2.2. Descrição do Hospital	13
2.3. Local de Estudo.....	13
2.4. Desenho, População e Período do Estudo	14
2.5. Critérios Utilizados na Pesquisa.....	15
2.6. Identificação e Determinação do Perfil de Susceptibilidade a Antimicrobianos.....	18
2.7. Fonte de Dados.....	18
2.8. Análise Estatística	18
2.9. Aspectos Éticos.....	20
3. Resultados	21
4. Discussão.....	35

5. Conclusões	46
6. Referências Bibliográficas.....	48
7. Anexo.....	56

- ✓ Aos meus pais **Odair** (*in memoriam*) e **Aparecida**, pelo exemplo de caráter, incentivo incondicional aos estudos e por me fazerem compreender o valor dessas conquistas.

- ✓ Ao **Giovani**, meu esposo, pelo amor, cumplicidade, paciência e apoio nesta trajetória.

- ✓ Aos meus filhos **Leonardo** e **Giovana**, minha maior realização enquanto pessoa.

- ✓ À minha irmã **Vivian**, cunhado **Junior** e sobrinhas **Karoline** e **Livia**, pelo amor, carinho, incentivo e pela confiança nas minhas escolhas e decisões profissionais.

Agradecimentos

- ✓ À **Deus**. Obrigada por guiar-me neste caminho e por colocar pessoas que muito me ajudaram neste propósito.

- ✓ Ao meu orientador, **Dr. Fernando Góngora Rubio**, exemplo de profissionalismo, pela oportunidade e paciência, por tantos ensinamentos compartilhados. Muito obrigada.

- ✓ Ao Prof. **Dr. Dulcimar Donizete de Souza**, Diretor Geral da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/FAMERP, pelo apoio institucional, fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

- ✓ Aos **Docentes do Curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP**, pelo incentivo, carinho e amizade durante nosso convívio.

- ✓ Às minhas **companheiras do DEG**, pela colaboração nos momentos que necessitei e incentivos nesta trajetória.

- ✓ À **Profa. Dra. Adriana Pelegrini dos Santos Pereira**, minha companheira, amiga de todas as horas, pelas palavras de incentivo e amparo nos momentos de incertezas.

- ✓ Ao **Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy**, pela disponibilidade e ensinamentos de estatística.

- ✓ À **Profa. Dra. Adilia Maria Pires Sciarra** pela versão do inglês e correção do português.

- ✓ À **Profa. Dra. Denise Beretta**, pelo auxílio com as ferramentas digitais.

- ✓ Ao **Flavio Bardella** pela ajuda com o banco de dados e planilhas.

- ✓ A **todos** aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para elaboração deste trabalho. Muito obrigada!

"Os rios não bebem sua própria água; as árvores não comem seus próprios frutos. O sol não brilha para si mesmo; e as flores não espalham sua fragrância para si. Viver para os outros é uma regra da natureza. (...) A vida é boa quando você está feliz; mas a vida é muito melhor quando os outros estão felizes por sua causa".

Papa Francisco

Lista de Tabelas

-
- Tabela 1.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes que apresentaram bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, no período de janeiro de 2011/dezembro 2014 24
- Tabela 2.** Comparação demográfica e clínica dos pacientes que morreram com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, no período de janeiro de 2011/dezembro 2014..... 27
- Tabela 3.** Análise de regressão logística das variáveis associadas à letalidade em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos que morreram ou sobreviveram no período de janeiro de 2011/dezembro 2014..... 29
- Tabela 4.** Análise de regressão logística das variáveis associadas a óbito em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, no período de janeiro de 2011/dezembro 2014..... 30
- Tabela 5.** Distribuição das probabilidades (%) de óbito de acordo com a presença das variáveis, em pacientes que sobreviveram ou morreram, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2014..... 30
- Tabela 6.** Distribuição das probabilidades (%) de mortalidade precoce de acordo com a presença das variáveis, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2014..... 31

Lista de Figuras

-
- Figura 1.** Curva acumulativa de sobrevida dos pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos que morreram ou sobreviveram no período de janeiro de 2011 a dezembro 2014..... 32
- Figura 2.** Curva acumulativa de sobrevida dos pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos que morreram ou sobreviveram, de acordo com a presença de choque séptico, no período de janeiro de 2011 a dezembro 2014..... 33

Lista de Abreviaturas e Símbolos

<i>A. baumannii</i>	- <i>Acinetobacter baumannii</i>
AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
APACHE	- <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
bpm	- Batimentos por minuto
CDC	- <i>Centers for disease control</i>
CLSI	- Clinical and Laboratory Standards Institute
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ESKAPE	- <i>Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa e Enterobacter species</i>
EUCAST	- Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade aos Antimicrobianos
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
IRAS	- Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
KONIS	- Sistema de Vigilância de Infecções da Coreia
OR	- Odds Ratio
RC	- Resistente a carbapenêmicos
SENTRY	- <i>Antimicrobial Surveillance Program</i>
SMART	- Programa de Vigilância Global para Monitoramento de Resistência Antimicrobiana
SUS	- Sistema Único de Saúde
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

Introdução: As bacteremias por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos (RC), em unidades de terapia intensiva (UTI), apresentam uma mortalidade bruta que varia de 30 a 79,8% e atribuída de 58,2%. A letalidade nas primeiras 72 horas pode chegar a 50%. **Objetivo:** Identificar os fatores risco de letalidade precoce em pacientes com alta mortalidade em unidade de terapia intensiva com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos. **Casuística e Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo com um estudo caso controle aninhado, realizado num hospital terciário, com pacientes de UTI que desenvolveram bacteremias por *Acinetobacter baumannii* RC, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2014. Para determinar os fatores de risco associados à letalidade foram comparados dois grupos: os que sobreviveram e os que morreram, denominada população 1. Na sequência foram analisados separadamente os pacientes que morreram; população 2, sendo um subgrupo os pacientes que morreram nas primeiras 72 horas, após o isolamento da bactéria, denominados casos e controles os que sobreviveram após 72hs. Foi realizada a análise de sobrevivência em 21 dias. Foram avaliados os fatores de risco de letalidade pela análise univariada e sequencialmente realizada a regressão logística. **Resultados:** Dos 72 pacientes, 57 (79,2%) morreram e 15 (20,8%) sobreviveram. Na população 1, não houve diferença significativa em relação às variáveis: sexo, idade, comorbidades, origem das bacteremias, diagnósticos clínicos e tratamento empregado. A única variável estaticamente significativa na análise univariada desta população foi APACHEII no momento da hemocultura (P= 0,007). Na regressão logística, foram preditores de mortalidade as doenças

cardiovasculares (OR=9,65; IC95%:1,00-93,01; P=0,049) e o APACHEII no momento da coleta da hemocultura (OR=11,24; IC 95%: 1,94-65,04; P=0,006). A sepse com choque séptico foi um fator protetor para grupo sobrevivente (OR=0,12; IC95%:0,02-0,55; P=0,005;). Na população 2, as variáveis significantes pela análise univariada foram: origem indeterminada da bacteremia (P= 0,039), pneumonia (P= 0,045), utilização prévia de polimixina (P=0,001), carbapenêmicos e polimixa prévios (P=0,001), tratamento específico com polimixina (P=0,023), hemodiálise e polimixina (P=0,032), APACHEII no momento da hemocultura (P=0,0016). Na regressão logística, a utilização da polimixina prévia (OR= 0,01; IC 95%:0,00-0,12; P<0,001) e o tratamento específico (OR= 0,03; IC 95%:0,00-0,23; P<0,001) foram fatores que aumentaram a sobrevida e o APACHEII no momento da coleta de hemocultura foi associado a uma maior letalidade (OR= 4,99; IC 95%:1,05-23,66; P=0,042).

Conclusão: A mortalidade geral global foi de 79,2%, sendo que a letalidade precoce no terceiro dia foi de 54,4%. A gravidade foi um preditor independente para mortalidade nas duas populações. O choque séptico foi um fator protetor na população 1; acreditamos que o suporte hemodinâmico e avançado de vida nesta população pode ter aumentado a sua sobrevida. O tratamento foi um fator protetor na população 2. Manter o controle rigoroso de antimicrobianos e intensificar as medidas preventivas em unidade de terapia intensiva é prioritário. Estudos avaliando o suporte hemodinâmico e eficácia terapêutica da polimixina nesta população são necessários.

Palavras-Chave: 1. *Acinetobacter baumannii*; 2. Resistência a Antibióticos;
3. Bacteremia; 4. Unidade de Terapia Intensiva;
5. Letalidade.

Introduction: *Acinetobacter baumannii* carbapenem-resistant (CRAB) bacteremias in intensive care units (ICU) present a crude mortality varying from 30 to 79.8% and attributed mortality 58.2%. In the first 72 hours, the lethality can reach 50%. **Objective:** To identify the risk factors of early lethality in patients with high mortality in intensive care unit with *Acinetobacter baumannii* carbapenem-resistant bacteremia. **Casuistics and Methods:** This is a retrospective cohort study with a nested control case study performed in a tertiary hospital with ICU patients who developed CRAB bacteremias from January 2011 to December 2014. To determine the risk factors associated to lethality, two groups were compared: those that survived and those that died, called population 1. In the sequence it was analyzed separately the patients who died; population 2, a subgroup being the patients who died in the first 72 hours, after the isolation of the bacteria, called cases and controls those that survived after 72 hours. A 21-day survival analysis was performed. Lethality risk factors were evaluated by univariate analysis and sequentially performed the logistic regression. **Results:** Out of the 72 patients, 57 (79.2%) died and 15 (20.8%) survived. In population 1, no significant difference was observed in relation to variables: sex, age, comorbidities, origin of bacteremias, clinical diagnoses and treatment used. The only significant variable was APACHEII in the univariate analysis of this population at the time of blood culture ($P = 0.007$). In the logistic regression, cardiovascular disease (OR = 9.65, 95% CI: 1.00-93.01, $P = 0.049$) and APACHEII at the time of blood culture collection (OR =

11.24, CI 95%: 1.94-65.04, $P = 0.006$). Sepsis with septic shock was a protective factor for the surviving group (OR = 0.12, 95% CI: 0.02-0.55, $P = 0.005$). In the population 2, the significant variables for the univariate analysis were: undetermined origin of bacteremia ($P = 0.039$), pneumonia ($P = 0.045$), previous use of polymyxin ($P = 0.001$), carbapenemics and previous polymyxin use ($P = 0.001$), specific treatment with polymyxin ($P = 0.023$), hemodialysis and polymyxin ($P = 0.032$), APACHEII at the time of blood culture ($P = 0.0016$). In the logistic regression, the use of previous polymyxin (OR = 0.01, 95% CI: 0.00-0.12, $P < 0.001$) and the specific treatment (OR = 0.03, 95% CI: 0.00 (OR = 4.99, 95% CI: 1.05-23.66, $P = 0.042$, $P < 0.001$) were factors that have increased survival and APACHEII at the time of blood culture collection was associated with a higher lethality (OR = 4.99, 95% CI: 1.05-23.66, $P = 0.042$).

Conclusion: Crude mortality rate was 79.2% and the early lethality of the third day was 54.4%. Severity was an independent predictor of mortality in both populations. Septic shock was a protective factor in population 1, we believe that hemodynamic and advanced life support in this population may have increased survival. Treatment was a protective factor in the population 2. Maintaining strict antimicrobial control and intensifying preventive measures in the ICU is a priority. Further studies assessing the hemodynamic support and therapeutic efficacy of polymyxin in this population are required.

Key-words: 1. *Acinetobacter baumannii*; 2. Antibiotic Resistance; 3. Bacteremia, 4. Intensive Care Unit; 5. Lethality.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) é um dos patógenos emergentes mais importantes na atualidade; considerado um agente patogênico oportunista, tem sido cada vez mais relatado nas infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), tais como: pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção da corrente sanguínea, infecções de feridas cirúrgicas, urinárias, entre outras.⁽¹⁻³⁾

Nos últimos anos, além da frequência crescente, o *A. baumannii* tem apresentado resistência a praticamente todas as classes de antimicrobianos,⁽⁴⁾ incluindo os carbapenêmicos que são utilizados para tratamento das infecções graves.⁽⁵⁾

De acordo com um estudo americano, que avaliou 55.330 cepas de *A. baumannii*, a resistência aos carbapenêmicos aumentou de 22% em 2002 para 52% em 2008.⁽⁴⁾ Outro estudo,⁽⁶⁾ também americano, utilizando dados do Center for Disease Control (CDC) avaliou a epidemiologia dos bacilos gram-negativos de 2000 a 2008, e identificou um aumento da multirresistência do *A. baumannii* de 64% para 74%. Resultados mais expressivos foram identificados por Gales, utilizando informações de um programa de vigilância antimicrobiana, denominado SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program). Neste estudo, comparou os períodos de 1997-1999 a 2008-2010 e encontrou um aumento da resistência ao imipenem de 12,6% para 71,4%.⁽⁷⁾

Na Coreia, o sistema de vigilância de infecções nosocomiais (KONIS), avaliando o período de 2010 e 2011, identificou o *A. baumannii* como causador

de 32% das infecções por bacilos gram-negativos, e uma resistência ao imipenem de 86,9%.⁽⁸⁾

O aumento da frequência e da resistência do *A. baumannii*, também tem sido evidenciado por pesquisadores brasileiros. De acordo com Marra *et al.* o *Acinetobacter spp.* configurou como principal bactéria gram-negativa isolada nas bacteremias de pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI).⁽⁹⁾

Outro estudo brasileiro, realizado num hospital terciário, avaliando a evolução das bactérias gram-negativas durante uma década (1999-2008), identificou o *A. baumannii* como a bactéria mais isolada, e um aumento da resistência aos carbapenêmicos de 7,4% em 1999 para 57,5% em 2008.⁽¹⁰⁾ Já o relatório do programa de vigilância de resistência antimicrobiana em países latino-americanos mostrou uma resistência do *Acinetobacter spp.* ao imipenem e meropenem acima de 75%.⁽¹¹⁾

Atualmente, as taxas de resistência do *A. baumannii* ao imipenem continuam elevadas em muitas regiões do mundo. Segundo um estudo publicado recentemente, utilizando dados do programa nacional de vigilância antimicrobiana da China, e avaliando a evolução da resistência do *A. baumannii* durante 10 anos, as taxas de resistência ao imipenem aumentaram de 16,4% em 2004 para 71,4% em 2014.⁽¹²⁾

Outro estudo recente analisou dados do programa de vigilância global para monitoramento da resistências antimicrobianas (SMART). Avaliando a resistência de bactérias gram-negativas do grupo ESKAPE (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*), em onze países latino americano de 2013 a 2015,

identificaram taxas de susceptibilidade a todos os agentes testados contra *A. baumannii* $\leq 30,9\%$. Neste estudo foram examinados isolados de infecções intra-abdominais e trato urinário, as taxas de resistência ao imipenem nos materiais intra-abdominal foram 77,2%, e urinário 81,4%.⁽¹³⁾

No mesmo estudo, quando comparados pacientes de UTIs e enfermarias, as taxas de susceptibilidade ao imipenem apresentaram-se ainda menores, nos materiais intra-abdominais: 14,6/23,9% e urinários: 16,7/20%, respectivamente, despontando um cenário muito mais preocupante.⁽¹³⁾

As elevadas taxas de resistência do *A. baumannii* agregadas à falta de desenvolvimento de novos antimicrobianos resultaram em limitações terapêuticas. Esse aumento trouxe uma dificuldade a mais para o controle e tratamento destes microrganismos. E assim, configura-se um problema para as instituições de saúde de todo o mundo.^(2,3,7,8,14,15)

Sabe-se que a resistência bacteriana pode ter origem intrínseca ou adquirida. Considera-se intrínseca aquela que é naturalmente apresentada por todos os microrganismos de uma mesma espécie, independente da pressão seletiva à qual é submetida.⁽¹⁶⁾ Origem adquirida é o resultado da mutação genética e da aquisição dos genes de resistência, por mecanismos como transformação, conjugação e transdução.⁽¹⁷⁾

De acordo como Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST), o *A. baumannii* apresenta resistência intrínseca à ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefazolina, cefotaxima, ceftriaxona, ertapenem, trimetoprim e fosfomicina.⁽¹⁸⁾

O tratamento das infecções por *A. baumannii* é frequentemente realizado com beta-lactâmicos associados ou não a inibidores da betalactamases, aminoglicosídeos, quinolonas, polimixinas e tigeciclinas.^(2,19) Entretanto, com a resistência a vários antimicrobianos, o manejo terapêutico tem sido cada vez mais complicado, gerando grande preocupação mundial.

Além da extraordinária habilidade em adquirir determinantes de resistência antimicrobiana, o *Acinetobacter spp.* consegue sobreviver por longos períodos no ambiente hospitalar, em locais como: superfícies, equipamentos médicos, macas, cateteres, entre outros. Também apresenta uma capacidade elevada para colonizar células epiteliais humanas, inclusive de pessoas saudáveis. Ainda importantes reservatórios em pacientes colonizados e infectados, o que potencializa sua disseminação ambiental e entre os profissionais de saúde.^(1,3,7,14,15)

A característica oportunista do *Acinetobacter baumannii* vem se destacando principalmente dentro das UTIs, pois nestes locais os pacientes permanecem longos períodos internados, são submetidos a vários procedimentos invasivos como: entubação, ventilação mecânica, cateterização venosa, arterial e urinária, entre outros. Além disso, também recebem terapia antimicrobiana de largo espectro; fatores estes que predisõem a aquisição deste patógeno e, conseqüentemente, infecção associada à resistência bacteriana.⁽²⁰⁻²⁴⁾ Desta forma as UTIs funcionam como epicentro de desenvolvimento da resistência bacteriana, apresentando maiores taxas do que outros setores do hospital.

As infecções causadas por *A. baumannii* resistentes trazem consequências, tais como: ocorrência de surtos, prolongação do tempo de internação,^(15,20,21,25-28) falhas terapêuticas,⁽²⁹⁾ elevação dos custos hospitalares^(28, 30) e altas taxas de mortalidade.^(9,28,30)

Embora esse patógeno esteja associado a altas taxas de mortalidade, ainda é um desafio determinar sua letalidade. Lemos *et al.*, num estudo de revisão sistemática com meta análise, examinando a associação entre resistência e mortalidade, concluíram que a resistência a carbapenêmicos pode aumentar o risco de mortalidade. Entretanto, os autores afirmam que se faz necessária uma interpretação cautelosa, pois existem fatores como a gravidade da doença, uso inapropriado de antimicrobiano e tamanho pequeno da amostra, que podem gerar confusão e interpretações equivocadas.⁽³⁰⁾

Em relação à mortalidade, quando se verificam as bacteremias por *A. baumannii* tem-se resultados ainda mais preocupantes. De acordo com um estudo brasileiro, a taxa de mortalidade geral em bacteremias por *Acinetobacter spp.* representaram 52,1%, porém quando avaliados somente a população de pacientes internados em UTIs, encontrou-se uma taxa de 65,5%, impactando ainda mais sua mortalidade.⁽⁹⁾

Spellberg e Bonomo, analisando os determinantes de mortalidade em pacientes com bacteremias por *Acinetobacter spp.* em hospital terciário de 3500 leitos, em Taiwan, observaram uma mortalidade geral de 33%; mais uma vez evidenciando a gravidade das infecções por esse patógeno. Neste estudo os pacientes com *Acinetobacter* resistentes a carbapenêmicos representaram 30% da amostra, e apresentaram doenças subjacentes semelhantes em

comparação com pacientes com cepas sensíveis a carbapenêmicos. Contudo, quando comparadas às infecções, as causadas por *Acinetobacter* resistente a carbapenêmicos, os pacientes tiveram uma taxa de mortalidade assustadoramente mais elevada (70%) em comparação às causadas por bactérias susceptíveis (25%).⁽³¹⁾

Neste mesmo estudo, ainda ressaltou-se a relevância da terapia inicial adequada. Os pacientes com infecções por *Acinetobacter* resistentes a carbapenêmicos que iniciaram tratamento com tigeciclina ou colistina em 48 horas tiveram uma redução significativa da mortalidade em comparação dos que iniciaram o tratamento com antibióticos após 48 horas, sendo as taxas de mortalidade, <38% vs> 88%, respectivamente.⁽³¹⁾

Esterly *et al.*, avaliando o impacto clínico da resistência aos carbapenêmicos e a administração da terapia adequada em infecções da corrente sanguínea por *A. baumannii* compararam pacientes com infecções resistentes e não resistentes a carbapenêmicos. Foram estatisticamente significantes para o grupo resistente: a presença de disfunção renal ($P<0,01$), transplante renal ($P=0,05$), cateteres centrais ($P=0,05$), tempo de internação prolongado ($P<0,01$), isolamento do *Acinetobacter* em dois ou mais sítios ($P<0,01$), uso prévio de antimicrobianos ($P=0,04$). Já a terapia adequada foi significativa ($P=0,02$) para o grupo com infecções não resistentes a carbapenêmicos. O grupo resistente teve mortalidade de 56,8% ($P<0,01$).⁽³²⁾

Ainda neste estudo, foi significativa para mortalidade a presença de: transplante renal, e outros transplantes, disfunção renal e hepática, internação na UTI, resistência a carbapenêmicos, terapia antimicrobiana prévia,

isolamento do *A. baumannii* em dois ou mais sítios. A terapia adequada foi significativa para o grupo sobrevivente. Entretanto, quando avaliados os fatores de mortalidade pela análise multivariada, permaneceram significantes independentes: internação em UTI, insuficiência renal e cultura do *Acinetobacter* em dois ou mais sítios. O tratamento apropriado foi um fator protetor e a resistência a carbapenêmicos não foi significativa.⁽³²⁾

Prates *et al.*, analisando os fatores de risco para mortalidade em pacientes infectados ou colonizados por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, durante um período de surto, numa UTI, encontraram uma taxa de mortalidade geral de 69,7%. Já quando avaliada a mortalidade em 30 dias, essa representou 47%, evidenciando a letalidade desse patógeno. Os fatores de risco associados à mortalidade em 30 dias pela análise multivariada foram: presença de choque séptico e gravidade no início da infecção. A terapia apropriada não foi considerada significativa.⁽³³⁾

Outro estudo, avaliando os fatores de risco e mortalidade em bacteremias por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, mostrou mais uma vez que insuficiência renal durante a permanência na UTI foi associada independentemente com a mortalidade de 30 dias (OR 3,7; P=0,047) pela análise multivariada.⁽²⁶⁾

Em um estudo tipo caso controle, foram analisados 165 pacientes com infecção por *A. baumannii*. O uso prévio do carbapenêmicos foi significativo para aquisição da resistência pela análise multivariada (OR 6,1; P=0,001). Os pacientes com resistência a carbapenêmicos tiveram uma mortalidade de 61,8%, comparada a 52,7% para os sensíveis. Embora, as taxas de

mortalidade tenham sido maiores no grupo resistente, não foram consideradas significantes para a mortalidade. Entretanto, o tratamento inadequado foi associado a um aumento da mortalidade. Neste estudo os fatores de risco associados à mortalidade pela análise multivariada foram presença de intubação e gravidade da doença .⁽³⁴⁾

Kim *et al.*, realizando um estudo de coorte retrospectivo, num hospital terciário da Coreia, entre junho de 2007 a junho de 2010 avaliaram a mortalidade em 14 dias de 95 pacientes com bacteremias por *A. baumannii* resistentes e não resistentes a carbapenêmicos. Cinquenta e três pacientes adquiriram cepas resistentes a carbapenêmicos. Os fatores significantes para a aquisição da resistência pela análise univariada foram: a presença de diabetes, diálise , cateterismo vesical, ventilação mecânica, gravidade, uso prévio de cefalosporina e carbapenêmicos . Entretanto, somente a presença de diabetes (P=0,003), e o uso prévio de carbapenêmicos (P=0,002) permaneceram significantes pela análise multivariada.⁽³⁵⁾

De acordo com esse estudo a mortalidade nas bacteremias devido a *A. baumannii* foi 31,6%, sendo maiores naqueles pacientes que não receberam a terapia adequada (59,5% vs 13,8%, P<0,05). A análise multivariada mostrou que o choque séptico (OR 10,5, IC 95%, 1,93-57,4, P=0,006), resistência a carbapenêmicos (OR 7,29, IC 95% 1,57-33,8; P=0,01), pneumonia como fonte das bacteremias (OR 5,29, IC 95% 1,07-26,1, P=0,04) e terapia antimicrobiana inadequada (OR 8,05, IC 95% 1,65-39,2; P=0,009) foram fatores de risco independentes para a mortalidade em 14 dias.⁽³⁵⁾

Leão *et al.*, num estudo de coorte retrospectivo, compararam a sobrevivência de pacientes com bacteremias por *Acinetobacter spp.* versus outras bacteremias. A mortalidade nos pacientes com *Acinetobacter spp.* foi 70%; já para as outras bacteremias 50%. Os fatores significantes para mortalidade destes pacientes foram: idade >60 anos, diabetes mellitus, *Acinetobacter spp.* e tratamento inicial inapropriado. Entretanto, quando realizada a análise multivariadas apenas a infecção por *Acinetobacter spp.* (OR=1,93; IC 95%: 1,25-2,97 P=0,003) e idade >60 anos (OR=1,75; IC 95%: 1,13-2,70 P=0,012) continuaram significantes.⁽³⁶⁾

Dados de outra pesquisa, analisando 182 pacientes com bacteremias por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, mostrou uma taxa de mortalidade atribuível de 58,2%. Na análise multivariada os fatores significantes de mortalidade foram: internação na UTI (P=0,008), *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) >20(P=0,001), infecção de origem respiratória (P< 0,001), e utilização do antimicrobiano ceftriaxone (P=0,017).⁽³⁷⁾

Apesar de vários estudos evidenciarem altas taxas de mortalidade em bacteremias por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, ainda é incerto determinar o verdadeiro impacto da resistência sobre a letalidade. O fato do *A. baumannii* apresentar predileção por pacientes críticos, os quais apresentam prognósticos desfavoráveis, torna essa associação um desafio.

1.1. Objetivos

Primário

Identificar os fatores de risco para letalidade precoce em pacientes com alta mortalidade em unidade de terapia intensiva com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos.

Secundário

Quantificar a mortalidade bruta e a letalidade precoce.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. Tipo de Estudo

Estudo de coorte retrospectivo com um estudo caso controle aninhado.

2.2. Descrição do Hospital

O estudo foi desenvolvido em um hospital escola do interior de São Paulo. O local é um centro médico de referência para o atendimento de mais de dois milhões de habitantes, atende 102 municípios pertencentes à Divisão Regional de Saúde XV. É referência nacional em atendimentos de alta complexidade como transplantes de órgãos e tecidos, cirurgia cardíaca pediátrica, entre outros. Possui 708 leitos de internação, unidades de terapia intensiva prontas para oferecer atendimento especializado, 85% dos atendimentos são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Conta com equipes multidisciplinares formadas por médicos, enfermeiros, nutricionistas, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais, fisioterapeutas, psicólogos e cirurgiões-dentistas, entre outros.

2.3. Local de Estudo

O estudo foi realizado em duas UTIs adulto, sendo estas denominadas 1 e 2. A UTI 1 tem 40 leitos, atende pacientes de convênios e particulares,

especialidades clínicas e cirúrgicas, exceto cirurgias cardiológicas. Já a UTI 2 possui 18 leitos, sendo 10 clínicos e 8 cirúrgicos, (com predomínio de atendimento SUS). A assistência aos pacientes é realizada por uma equipe multiprofissional capacitada em cuidar do paciente crítico.

2.4. Desenho, População e Período do Estudo

Foram avaliados pacientes ≥ 18 anos, que apresentaram bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos (RC), com ≥ 48 horas de admissão nas UTI1 ou UTI2, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2014. Para identificação dos pacientes, inicialmente realizou-se a busca no sistema informatizado do laboratório de microbiologia, foram selecionadas todas as hemoculturas das UTIs que tiveram resultado positivo para o *A. baumannii*, após avaliou-se o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, considerando resistentes quando apresentou resistência ao imipenem ou meropenem.

Os pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* RC foram avaliados por um período de 21 dias. Para determinar os fatores de risco associados à letalidade foram comparados dois grupos: os que sobreviveram e os que morreram, denominada população 1. Na sequência foram analisados separadamente, os pacientes que morreram denominada população 2, sendo analisado um subgrupo destes: os pacientes que morreram nas primeiras 72 horas, após o isolamento da bactéria, denominados casos e comparados com os pacientes que sobreviveram, após 72hs, porém morreram mais tardiamente

até 21 dias, denominados controles. Optou-se por esse limite devido o tempo de tratamento em bacteremias por *Acinetobacter* RC, sabe-se que eventualmente o antimicrobiano pode ser estendido até 21 dias. Entendemos que após esse período, outros fatores podem ser determinantes da mortalidade.

Os dois grupos foram estudados em relação à exposição das variáveis dependentes e independentes, supostas como fatores de risco, desde o momento da coleta da hemocultura positiva até o óbito, definido como período de risco.

As variáveis estudadas foram: sexo, idade, comorbidades, origem da bacteremia (primária, secundária ou indeterminada), presença de sepse, choque séptico, pneumonia, APACHE II na admissão na UTI e no momento da coleta da hemocultura positiva, utilização de carbapenêmicos e polimixina prévios a hemocultura, tratamento específico com polimixina, tratamento apropriado com polimixina, presença de imunossupressão e uso de hemodiálise concomitante ao uso de polimixina.

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram hemocultura com outro agente bacteriano concomitante e aqueles que estavam internados há menos de 48 horas nas UTIs.

2.5. Critérios Utilizados na Pesquisa

Foi considerado sepse, quando o paciente apresentou pelos menos dois critérios clínicos e/ou laboratoriais descritos: frequência respiratória maior que

20 rpm, frequência cardíaca maior que 90 bpm, hipertermia (temperatura corporal maior ou igual a 38°C) ou hipotermia (temperatura corporal menor ou igual a 36°C), leucocitose (contagem global de leucócitos maior que 12.000 células/mm³) ou leucopenia (contagem global de leucócitos menor que 4.000 células/mm³). O choque séptico foi determinado quando o paciente apresentou sepse associado à hipotensão arterial (pressão sistólica menor que 90 mmHg) e necessidade da administração de agentes vasopressores.

Considerou-se bacteremia primária, toda hemocultura positiva para o *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos com presença ou não de cateter venoso central e ausência de foco secundário de infecção. Secundária, toda hemocultura positiva para o *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos com presença de sinais de infecção em outro sítio, e indeterminada quando havia presença de cateter venoso central e foco secundário de infecção (pneumonia, infecção urinária).

Para o diagnóstico de pneumonia, o paciente deveria apresentar os três critérios: clínico/laboratorial, radiológico e microbiológico. Os critérios clínico/laboratoriais elencados foram: presença de pelo menos dois dos sinais/sintomas/dados laboratoriais: hipertemia >38°C, leucopenia (<4.000 leucócitos/mm³ ou leucocitose (≥12.000 leucócitos/mm³); início de escarro purulento ou alteração em sua característica ou aumento da secreção pulmonar ou aumento da necessidade de aspiração; início ou piora de tosse ou dispnéia ou taquipnéia; crepitações ou sons respiratórios bronquiais; piora da troca gasosa (desaturação de O² -PaO²/FiO² ≤ 240); aumento da necessidade de O² ou aumento da demanda respiratória. Em relação ao critério radiológico

considerou-se a presença de pelo menos um destes: infiltrado persistente novo ou progressivo, presença de consolidação no RX e/ou tomografia, presença de cavitação no RX e/ou tomografia. Quanto ao critério microbiológico, foi avaliada a presença de aspirado traqueal com positividade para *Acinetobacter baumannii* RC 10⁶.

Em relação à presença de imunossupressão, considerou-se pelo menos um dos critérios relacionados: utilização de corticosteroide durante 15 dias (pelo menos 10 mg/dia de prednisona ou uma droga equivalente), ter o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), transplante de órgão sólido, medula óssea, terapia de radiação ou quimioterapia para uma doença subjacente durante os 6 meses anteriores à admissão hospitalar, neutropenia a contagem absoluta de neutrófilos <1.500 células / sangue µl.

Na terapia antimicrobiana prévia, avaliou-se a utilização do carbapenêmico e/ou polimixina, sendo considerado o seu uso desde a internação na UTI até a data da coleta de hemocultura. No tratamento específico com a polimixina, considerou-se o uso de acordo com o resultado do antibiograma. A dose, frequência ou o tempo de tratamento não foram considerados. Também foi avaliada a terapia, definida como apropriada quando introduzida ≤4 dias, após a coleta da hemocultura na população 1, e ≤ 3 dias na população 2. Este tempo foi escolhido devido à rotina do laboratório, o resultado final do antibiograma para polimixina é liberado no quarto dia, havendo um resultado parcial de resistência ao carbapenêmico no segundo dia pós-coleta.

Para avaliar a gravidade dos pacientes foi verificado o APACHE, sendo considerados os piores valores obtidos nas primeiras 24 horas de internação na UTI e também no momento da coleta da hemocultura positiva para *Acinetobacter baumannii* RC, assim como, a idade e a presença de doença crônica prévia à internação na UTI.

2.6. Identificação e Determinação do Perfil de Susceptibilidade a Antimicrobianos

A identificação bacteriana e os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos foram realizados pelo laboratório de microbiologia do hospital, sendo utilizado o aparelho automatizado Vitek 2 compact – Bio Mérieux Brasil e considerados os resultados do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Para a polimixina foi realizado o E test, seguindo o padrão CLSI.

2.7. Fonte de Dados

Todas as informações foram coletadas por meio do sistema informatizado do hospital, denominado sistema hospitalar MV 2000, após parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa.

2.8. Análise Estatística

Foi realizada a avaliação dos fatores de risco para letalidade por meio da análise univariada, utilizando-se os testes de Fischer e Qui-quadrado, sendo

considerada como estatisticamente significativa toda variável com $P < 0,05$. As variáveis com associação significativa na análise univariada, ou de acordo com a necessidade de inclusão de algumas variáveis foram submetidas ao modelo de regressão logística apresentavam significância maior que 5%. A análise de regressão logística selecionou os fatores de risco que independentemente pudessem prever ou proteger da morte. Utilizou-se o programa estatístico StatsDirect 3.

Técnicas estatísticas multivariadas podem ser utilizadas para prever uma variável dependente, a partir de um grupo de variáveis independentes. A regressão logística é utilizada quando a variável dependente é dicotômica, como morrer ou sobreviver. Na regressão, os parâmetros do modelo são estimados usando-se o método de verossimilhança máxima, calculada através de cálculos diferenciais. São selecionados os coeficientes que determinam os resultados com maior probabilidade de ocorrência.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Quando se está trabalhando com mais de uma variável independente, a equação que representa a probabilidade do evento é descrita como:⁽³⁹⁾

$$\text{Prob (evento)} = \frac{e^z}{1 + e^z} \text{ Que equivale a } \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$\text{Sendo: } z = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

Na qual α é a constante criada pelo modelo e representa a probabilidade basal sem a presença das outras variáveis, β são coeficientes estimados a partir dos dados, x é a variável independente, e é a base do logaritmo natural, cujo valor aproximado é 2,718.

Na análise da probabilidade de sobrevida utilizou-se o método de Kaplan Meier. A curva de sobrevida foi construída para estimar a sobrevida ao longo do tempo e realizada uma segunda curva de sobrevida comparando-se com os pacientes que apresentaram choque séptico.

Foram realizadas simulações, identificando a probabilidade de óbitos, de acordo com as variáveis significantes pela regressão logística das populações 1 e 2.

2.9. Aspectos Éticos

O desenvolvimento do estudo atendeu as normas nacionais e internacionais de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos, parecer nº389.423 CAAE: 18524413.2.0000.5415.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

Durante o período do estudo foram identificados nas UTIs 97, pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* RC. Destes, 25 (25,8%) foram excluídos, pois tiveram hemocultura com outro microorganismo concomitante ou estavam internados há menos de 48 horas. Desta forma, foram incluídos no estudo um total de 72 pacientes, sendo que 57 (79,2%) morreram e 15 (20,8%) sobreviveram.

Na Tabela 1, avaliamos os dados demográficos e clínicos da população 1 (pacientes que morreram e sobreviveram). Encontramos um predomínio do sexo masculino representando 38 (66,7%) dentre os pacientes que morreram e 9 dentre os (60%) que sobreviveram. A mediana de idade dos pacientes foi de >64 anos, sendo 29 (50,9%) nos que morreram e 6 (40%) que sobreviveram. Comparando-se as comorbidades encontradas nos pacientes que morreram e sobreviveram foram respectivas: hipertensão arterial 28 (49,1%) / 3 (20%), doenças cardiovasculares 19 (33,3%) / 1 (6,6%), diabetes mellitus 14 (24,6%) / 2 (13,3%), DPOC 9 (15,8%) / 2 (13,3%), doença renal crônica 9 (15,8%) / 2 (13,3%). Nestas variáveis, não houve significância estatística ($P > 0,05$).

Em relação à origem das bacteremias, os pacientes que morreram apresentaram 30 (52,6%) primárias, 20 (35,1%) secundárias e 7 (12,3%) indeterminadas. Quanto aos sobreviventes: 9 (60%) primárias, 4 (26,6%) secundárias e 2 (13,3%) indeterminadas, não havendo significância estatística nestas variáveis. Analisando os diagnósticos clínicos evidenciados neste estudo e apresentados pelos pacientes que morreram e sobreviveram

encontramos, respectivamente: sepse: 43 (75,4%) versus 12 (80%), choque séptico 22 (38,6%) versus 10 (66,6%) e pneumonia 18 (31,6%) versus 4 (26,6%); sendo que nestas variáveis também não houve significância.

Avaliando a presença de outros fatores, encontramos imunossupressão em 18 (31,6%) pacientes que morreram e 2 (13,3%) que sobreviveram. Com relação à utilização de carbapenêmicos e polimixina prévios a coleta da hemocultura, observou-se o uso em 47 (82,4%) / 13 (22,8%) nos pacientes que morreram versus 11 (73,3%) / 3 (20%) nos que sobreviveram, respectivamente. Já avaliando o uso prévio e concomitante dos dois antimicrobianos, encontramos 11 (19,3%) nos pacientes que morreram e 3 (20%) nos que sobreviveram. Considerando-se o tratamento específico com polimixina, observou-se a utilização em 19 (33,3%) nos pacientes que morreram e 9 (60%) nos que sobreviveram. Nestas variáveis não houve significância estatística. Ainda avaliando o início apropriado da polimixina, ou seja, em até ≤ 4 dias pós-resultado da hemocultura, encontramos 18 (31,6%) nos pacientes que morreram e 6 (40%) nos que sobreviveram. Nestas variáveis também não houve significância ($P > 0,05$).

Na Tabela 1, verificamos a gravidade dos pacientes que morreram e sobreviveram, encontrando na admissão na UTI uma mediana do APACHE II > 20 , sendo 28 (49,1%) para os que morreram e 6 (40%) para aqueles que sobreviveram, ($p = 0,57$). Já a mediana do APACHE II na coleta da hemocultura foi > 25 , sendo 31 (54,4%) para os que morreram e 2 (13,3%) para os que sobreviveram, ($P = 0,007$).

Tabela 1. Comparação dos dados demográficos e clínicos dos pacientes que apresentaram bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, no período de janeiro de 2011/dezembro 2014.

Variáveis	Vivos (N=15)	%	Óbitos (N=57)	%	Valor P
Sexo					
Masculino	9	60,0	38	66,7	0,761
Idade					
Mediana >64 anos	6	40,0	29	50,9	0,565
Comorbidades					
Hipertensão	3	20,0	28	49,1	0,076
D POC	2	13,3	9	15,8	1,0
Diabetes mellitus	2	13,3	14	24,6	0,495
Cirrose	1	6,6	5	8,8	0,999
Doenças onco hematológicas	-	-	3	5,3	0,999
Doenças cerebrovasculares	1	6,6	3	5,3	0,999
Doença renal crônica	2	13,3	9	15,8	0,999
Doenças cardiovasculares	1	6,6	19	33,3	0,053
Doenças hormonais	1	6,6	5	8,8	0,999
Doenças intestinais	-	-	3	5,3	0,999
Transplantados	-	-	3	5,3	0,999
HIV	-	-	2	3,5	0,999
Tumores sólidos	1	6,6	4	7,0	0,999
Outras	1	6,6	7	12,3	0,676
Origem das Bacteremias					
Primária	9	60,0	30	52,6	0,772
Secundária	4	26,6	20	35,1	0,447
Indeterminada	2	13,3	7	12,3	0,999
Diagnósticos Clínicos					
Sepse	12	80,0	43	75,4	1,0
Choque séptico	10	66,6	22	38,6	0,079
Pneumonia	4	26,6	18	31,6	0,381
Outros Fatores					
Imunossupressão	2	13,3	18	31,6	0,207
Carbapenêmicos prévio a bacteremia	11	73,3	47	82,4	0,470
Polimixina prévia a bacteremias	3	20,0	13	22,8	1,0
Carbapenêmicos e polimixina prévios a bacteremia	3	20,0	11	19,3	1,0
Tratamento específico c/ polimixina	9	60,0	19	33,3	0,077
Tratamento apropriado c/ polimixina início até ≤4d	6	40,0	18	31,6	0,551
Mediana do APACHE II na admissão na UTI >20	6	40,0	28	49,1	0,574
Mediana do APACHE II na coleta da hemocultura >25	2	13,3	31	54,4	0,007

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana, APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

Na Tabela 2, avaliamos os dados demográficos e clínicos dos 57 pacientes que morreram. Os pacientes que morreram nas primeiras 72 horas, após o isolamento da bactéria representaram 31 (54,4%) e os que sobreviveram, após 72h, porém morreram mais tardiamente até 21 dias, 26 (45,6%). Encontramos o predomínio do sexo masculino, representando 23 (74,2%) dos pacientes que morreram nas primeiras 72 horas, após o isolamento da bactéria e 15 (57,7%) que sobreviveram, após 72h, mas morreram mais tardiamente, até 21 dias. A mediana de idade dos pacientes foi de >66 anos. Entretanto, observou-se uma maior frequência entre os pacientes que sobreviveram, após 72h, representando 16 (61,5%). Nestas variáveis, não houve significância estatística ($P>0,05$).

Considerando as comorbidades encontradas nos pacientes que morreram nas primeiras 72 horas, após o isolamento da bactéria com aqueles que sobreviveram, após 72h, mas morreram mais tardiamente, até 21 dias, as mais frequentes foram: hipertensão 14 (45,2%) / 14 (53,8%), doenças cardiovasculares 9 (29%) / 10 (38,5%), diabetes mellitus 7 (22,6%) / 7 (26,9%), doença renal crônica 6 (19,3%) / 3 (11,5%), DPOC 5 (16,1%) / 4 (15,4%), cirrose 5 (16,1%) / 0, respectivamente. Nestas variáveis, não houve significância estatística ($P>0,05$), tabela 2.

Na Tabela 2, verificando a origem das bacteremias, os pacientes que morreram nas primeiras 72 horas, após o isolamento da bactéria apresentaram: primárias 20 (64,5%), secundárias 10 (32,2%), e indeterminadas 1 (3,2%). Já aqueles que sobreviveram, após 72h, mas morreu mais tardiamente, a frequência foi igual em relação à origem primária e secundária, isto é, 10 (38,5%). Nestas comparações, não houve significância estatística ($P>0,05$).

Entretanto, quando avaliada a variável, origem indeterminada nos pacientes que sobreviveram após 72h, encontrou significância ($P= 0,039$). Analisando-se os diagnósticos clínicos dos pacientes que morreram nas primeiras 72 horas, após o isolamento da bactéria e aqueles que sobreviveram, após 72h, encontramos, respectivamente: sepse 25 (80,6%) e 18 (69,2%), sepse com choque séptico 12 (38,7%) e 10 (38,5%) e pneumonia 6 (19,3%) e 12 (46,1%). Nestas variáveis, com exceção da pneumonia ($P=0,045$), não encontramos significância estatística.

Avaliando outros fatores associados, nos pacientes que morreram nas primeiras 72 horas, após o isolamento da bactéria e aqueles que sobreviveram, após 72h, os mais frequentes foram: imunossupressão 12 (38,7%) e 6 (23,1%), utilização de carbapenêmicos prévios 24 (77,4%) e 23 (88,5%), polimixina prévia 2 (6,4%) e 11 (42,3%), carbapenêmicos e polimixina prévios 1 (3,2%) e 10 (38,5%), tratamento específico com polimixina 6 (19,3%) e 13 (50%), tratamento com polimixina ≤ 3 dias 6 (19,3%) e 8 (30,7%), hemodiálise e polimixina 2 (6,4%) e 8 (30,7%), mediana do APACHE II >20 na admissão da UTI 16 (51,6%) e 12 (46,1%) e mediana do APACHE II >26 no momento da coleta da hemocultura 20 (64,5%) e 8 (30,7%), respectivamente (Tabela 2). Nestas variáveis foram significantes: uso de polimixina prévia a bacteremia ($P=0,001$), carbapenêmicos e polimixina prévios a bacteremia ($P=0,001$), tratamento específico com polimixina ($P=0,023$), utilização de hemodiálise e polimixina ($P=0,032$) e mediana do APACHE II na coleta de hemocultura ($P=0,016$).

Tabela 2. Comparação demográfica e clínica dos pacientes que morreram com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, no período de janeiro de 2011/dezembro 2014.

Variáveis	Óbitos (N=57)				Valor P
	Óbito ≤72h (N=31)	%	Óbito >72h (N=26)	%	
Sexo					
Masculino	23	74,2	15	57,7	0,260
Idade					
Mediana >66 anos	12	38,7	16	61,5	0,113
Comorbidades					
Hipertensão	14	45,2	14	53,8	0,096
D POC	5	16,1	4	15,4	0,999
Diabetes mellitus	7	22,6	7	26,9	0,764
Cirrose	5	16,1	-	-	0,056
Doenças onco hematológicas	1	3,2	2	7,7	0,586
Doenças cerebrovasculares	2	6,4	1	3,8	0,999
Doença renal crônica	6	19,3	3	11,5	0,487
Doenças cardiovasculares	9	29,0	10	38,5	0,574
Doenças hormonais	1	3,2	4	15,4	0,167
Doenças intestinais	2	6,4	1	3,8	0,999
Transplantados	3	9,7	-	-	0,242
HIV	-	-	2	7,7	0,203
Tumores sólidos	2	6,4	2	7,7	0,999
Outras	4	12,9	3	11,5	0,999
Origem das Bacteremias					
Primária	20	64,5	10	38,5	0,065
Secundária	10	32,2	10	38,5	0,781
Indeterminada	1	3,2	6	23,1	0,039
Diagnósticos Clínicos					
Sepse	25	80,6	18	69,2	0,366
Choque séptico	12	38,7	10	38,5	0,999
Pneumonia	6	19,3	12	46,1	0,045
Outros Fatores					
Imunossupressão	12	38,7	6	23,1	0,259
Carbapenêmicos prévio a bacteremia	24	77,4	23	88,5	0,318
Polimixina prévia a bacteremias	2	6,4	11	42,3	0,001
Carbapenêmicos e polimixina prévios a bacteremia	1	3,2	10	38,5	0,001
Tratamento específico c/ polimixina	6	19,3	13	50,0	0,023
Tratamento apropriado c/polimixina ≤ 3 dias	6	19,3	8	30,7	0,366
Hemodiálise e polimixina	2	6,4	8	30,7	0,032
Mediana do APACHE II na admissão na UTI >20	16	51,6	12	46,1	0,792
Mediana do APACHE II na coleta da hemocultura >26	20	64,5	8	30,7	0,016

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana, APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

Por regressão logística, foi realizada a análise multivariada para identificar as variáveis independentes associadas a óbito. Para elaboração desta análise foram realizados dois modelos de regressão; no primeiro modelo, avaliamos a população 1, todos os pacientes que tiveram bacteremia, foram selecionadas todas as variáveis com $P \leq 0,1$ que se mostraram associadas à letalidade na análise univariada de pacientes que morreram e sobreviveram nesta população (Tabela 3).

Entraram no modelo de regressão logística da população 1 as seguintes variáveis: hipertensão, doenças cardiovasculares, choque séptico, tratamento específico com polimixina e gravidade no momento da bacteremia. Na Tabela 3, os resultados da análise de regressão logística associados à letalidade na população de pacientes da população 1 foram: doenças cardiovasculares (OR=9,65; IC95%:1,00-93,01; $P=0,049$), choque séptico (OR=0,12; IC95%:0,02-0,55; $P=0,005$), mediana do APACHE II na coleta de hemocultura (OR= 11,24; IC 95%:1,94-65,04; $P=0,006$).

No segundo modelo avaliamos a população 2 da Tabela 2, dos pacientes que morreram com ≤ 72 horas e sobreviveram >72 horas. Nesta população, foram selecionadas todas as variáveis com $P < 0,05$ e submetidas à regressão logística (Tabela 4).

Para a realização do modelo de regressão logística da população 2, foram escolhidas apenas variáveis significantes ($<0,05$) da Tabela 2. Entraram no modelo de regressão logística as seguintes variáveis: origem indeterminada da bacteremia, pneumonia, uso de polimixina e ou carbapenêmicos e polimixina

prévios a bacteremia, tratamento específico com polimixina, hemodiálise durante o uso de polimixina e gravidade no momento da bacteremia.

Na Tabela 4, os resultados da análise da regressão logística associados à letalidade na população 2 foram: uso de polimixina prévia a bacteremia (OR= 0,01; IC 95%:0,00-0,12; P<0,001), tratamento específico com polimixina (OR= 0,03; IC 95%:0,00-0,23; P<0,001), mediana do APACHE II na coleta de hemocultura (OR= 4,99; IC 95%:1,05-23,66; P=0,042).

Tabela 3. Análise de regressão logística das variáveis associadas à letalidade em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos que morreram e sobreviveram no período de janeiro de 2011/dezembro 2014.

Variáveis	Odds Ratio	Intervalo de Confiança 95%	Coefficiente de Regressão	Valor de P
Doenças cardiovasculares	9,65	1,00 - 93,01	2,2670	0,049
Choque séptico	0,12	0,02 - 0,55	-2,0657	0,005
Mediana do APACHE II na coleta de hemocultura	11,24	1,94 – 65,04	2,4195	0,006

logit Óbito = 1,186321 +2,267066 Doenças cardiovasculares -2,065762 Sepse com choque séptico +2,419565 Mediana do APACHE II na coleta de hemocultura.

Tabela 4. Análise de regressão logística das variáveis associadas a óbito em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, no período de janeiro de 2011/dezembro 2014.

Variáveis	Odds Ratio	Intervalo de Confiança 95%	Coefficiente de Regressão	Valor de P
Polimixina prévia	0,01	0,00 - 0,12	-4,2801	<0,001
Tratamento específico com polimixina	0,03	0,00 - 0,23	-3,3034	<0,001
Mediana do APACHE II na coleta de hemocultura	4,99	1,05 - 23,66	1,6091	0,042

logit Óbito = 1,741118 -4,280188 Polimixina prévia -3,303465 Tratamento específico com polimixina +1,60915 Mediana do APACHE II na coleta da hemocultura.

Quando realizada uma simulação, identificando a probabilidade de óbitos, de acordo com as variáveis significantes pela regressão logística da população 1, observamos que a gravidade no momento da coleta da hemocultura associada às doenças cardiovasculares aumentaram a chance de óbitos em 354%. Já a gravidade no momento da coleta da hemocultura com a presença de sepse com choque séptico representou 3,66% de chance de óbito, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição das probabilidades (%) de óbito de acordo com a presença das variáveis, em pacientes que sobreviveram ou morreram, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2014.

Variáveis	intercepto	APACHE II	Sepse c/ choque séptico	Doenças cardiovasculares	Probabilidade
		Coefficiente	Coefficiente	Coefficiente	%
	1,186321	+2,419565		+2,267066	354,29
	1,186321	+2,419565	-2,065762	+2,267066	44,02
	1,186321	+2,419565			35,81
	1,186321	+2,419565	-2,065762		3,66

Quando realizada outra simulação nos pacientes com mortalidade precoce (≤ 72 horas), de acordo com as variáveis significantes pela análise multivariada da população 2, encontramos que a gravidade no momento da coleta de hemocultura aumentou a probabilidade de óbito precoce em 27,51% (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição das probabilidades (%) de mortalidade precoce de acordo com a presença das variáveis na população que evoluíram para óbito, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2014.

Variáveis	intercepto	APACHE II	Polimixina prévia	Tratamento especifico c/ polimixina	Probabilidade
		Coeficiente	Coeficiente	Coeficiente	%
	1,741118	+1,60915			27,51
	1,741118	+1,60915		-3,303465	0,04
	1,741118	+1,60915	-4,280188		-0,60
	1,741118	+1,60915	-4,280188	-3,303465	-0,98

A curva de sobrevida acumulativa da população 1 está ilustrada na Figura 1. No terceiro dia houve 57% de sobrevida, no sexto dia a sobrevida foi de 46%, a partir do 21º dia permaneceu com uma sobrevida de 20,8%.

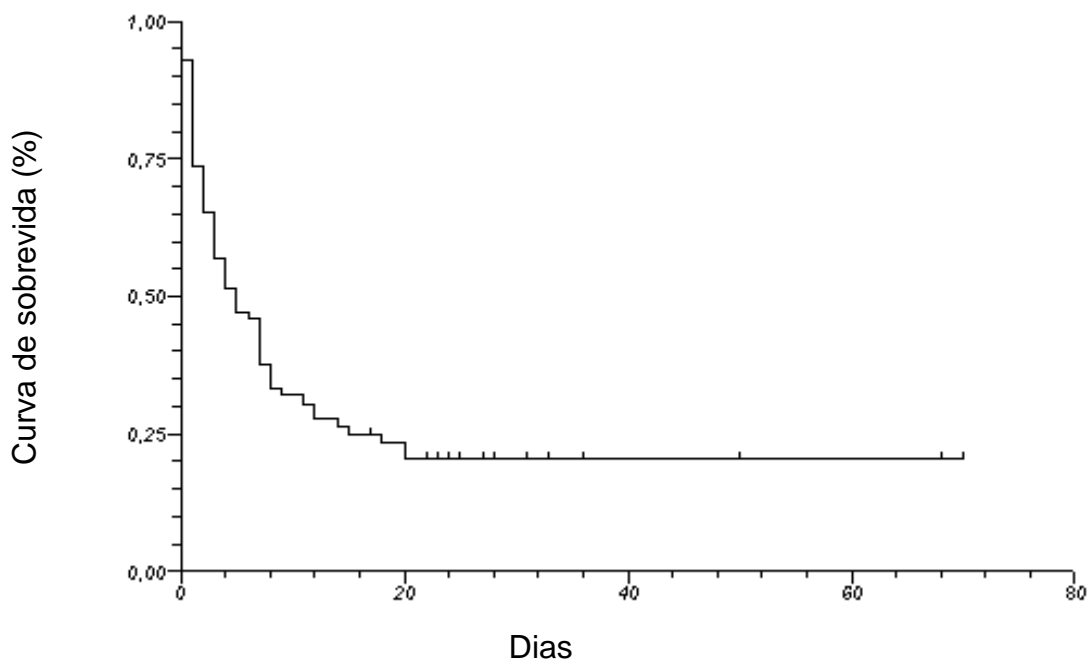


Figura 1. Curva acumulativa de sobrevida dos pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos que morreram e sobreviveram no período de janeiro de 2011 a dezembro 2014.

Quando analisada a curva de sobrevida da população 1, avaliando a presença de choque, verificamos que nos pacientes com choque a sobrevida foi maior, porém não houve diferença estatística.

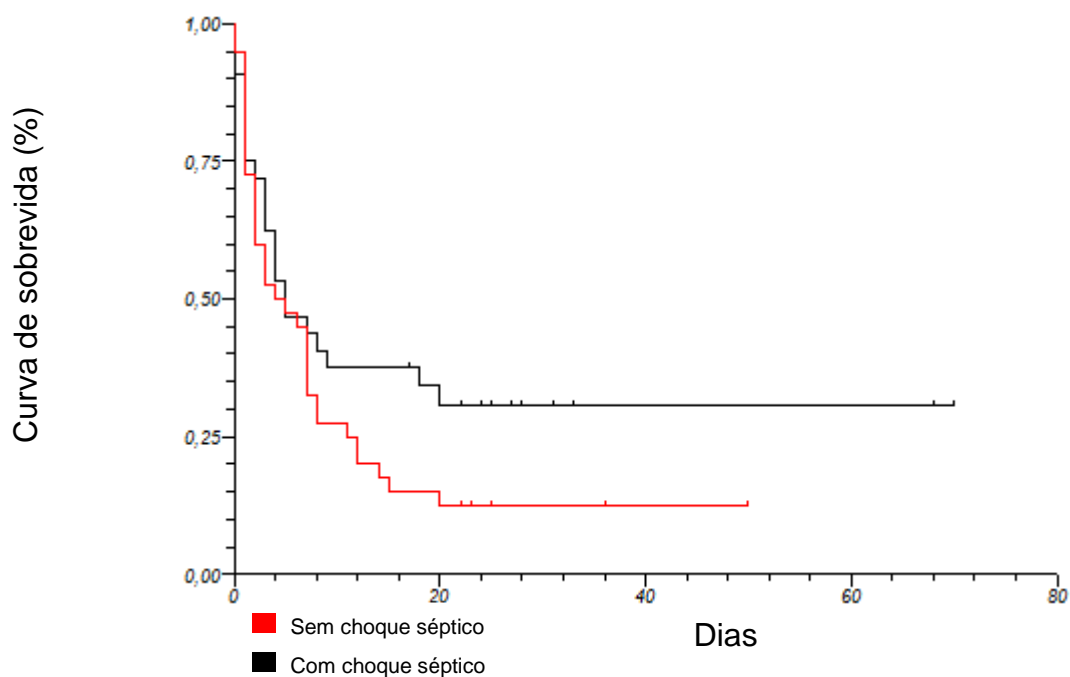


Figura 2. Curva acumulativa de sobrevivência dos pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos que morreram e sobreviveram, de acordo com a presença de choque séptico, no período de janeiro de 2011 a dezembro 2014.

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, a emergência do *Acinetobacter baumannii* RC é motivo de grande preocupação em todo o mundo, acometendo diferentes cenários e hospedeiros clínicos. Esse patógeno tem demonstrado predileção principalmente para colonizar e infectar pacientes criticamente doentes. O presente estudo buscou avaliar os fatores de letalidade precoce em pacientes com bacteremias por *Acinetobacter baumannii* RC internados em Unidade de Terapia Intensiva.

Observamos em nosso estudo que 79,2% da população de pacientes com bacteremias por *Acinetobacter baumannii* RC morreram. Destes, 54,4% morreram num período de até 72 horas. A taxa de mortalidade encontrada em nosso estudo foi maior que a relatada por outros pesquisadores.^(9,34,36) Além da mortalidade elevada, verificou-se que houve um curto período de tempo entre a ocorrência de bacteremia e a morte dos pacientes. A rapidez com que ocorreram as mortes de pacientes com bacteremias por *A.baumannii* RC também foi evidenciada no estudo realizado por Leão *et.al.*,⁽³⁶⁾ e em tal constatação confirmam não somente a relevância desses patógenos como também nos remete a necessidade de intervenções rápidas e imediatas.

Em nosso estudo não foram avaliados os fatores de risco de aquisição de bacteremia por *A.baumannii* RC, assim como, a mortalidade atribuída a estas bacteremias. Não é fácil distinguir a mortalidade atribuível da mortalidade atribuída às doenças subjacentes e condições mórbidas exibidas pelos pacientes. Essa dificuldade foi corroborada no estudo realizado Jang *et al.*,⁽²²⁾

segundo os autores as doenças subjacentes pareciam desempenhar um papel mais relevante que a própria infecção como causa da morte.

Avaliando os dados demográficos e clínicos dos pacientes que morreram e sobreviveram, observamos que o gênero masculino foi o mais frequente, porém sem associação estatística com o óbito. A vulnerabilidade do homem, as doenças, principalmente as crônicas não transmissíveis é algo que tem sido evidenciado por pesquisadores. De acordo com Toneli *et al.*⁽⁴¹⁾ os homens procuram menos os serviços de saúde, e quando procuram já se encontram com a doença em estágio avançado.

A idade >64 anos e comorbidades como: hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes, DPOC, doença renal crônica foram as mais frequentes, o que também é corroborado por outras pesquisas.^(24,34,36,42) Porém nestes estudos, assim como, no nosso, não houve significância estatística. Todavia, no estudo realizado por Leão *et al.*⁽³⁶⁾, o diabetes e a idade >60 anos foram associados a um pior prognóstico, segundo a análise bivariada. Ainda neste estudo, a análise multivariada mostrou que a idade >60 anos foi um fator prognóstico independente.

De acordo com a pesquisa realizada por Miranda *et al.*,⁽⁴³⁾ utilizando dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística estima-se que em 2040 haverá 153 idosos para cada 100 pessoas menores de 15 anos. O envelhecimento consiste num processo dinâmico e progressivo, no qual ocorrem modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas. Estas modificações determinam, assim, a perda da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente e ocasionando maior vulnerabilidade e

incidência de doenças que podem ocasionar a morte.⁽⁴⁴⁾ A grande incidência ou prevalência de eventos mórbidos nos idosos, resultam em uma maior procura aos serviços de saúde, conseqüentemente predispõem ainda mais esta população para a aquisição das IRAS.

Em relação às bacteremias, em nosso estudo, observamos que a origem primária foi a mais frequente, sendo 60% nos pacientes sobreviventes e 52,6% nos que morreram, porém sem significância estatística. Contudo, um estudo realizado na Tailândia,⁽⁴⁵⁾ avaliando dados do sistema de vigilância de resistência antimicrobiana, identificou que as bacteremias por *A.baumannii* de origem secundárias foram significantes ($P=0,02$), o que foi contrário ao nosso resultado.

A ocorrência do choque séptico, nos pacientes sobreviventes foi de 66,6% comparada a 38,6% nos que morreram, porém não estatisticamente significativa. Todavia, nossos resultados foram contrários a outros estudos,^(26,36,46) que demonstram que o choque séptico aumentou significativamente o risco de mortalidade. Sendo esta uma variável de mau prognóstico em outros estudos; no nosso não ocorreu. Poderia ser o resultado da implementação de um pacote de medidas mais rígidas de tratamento e suporte avançado de vida que conseqüentemente podem ter favorecido este resultado.

Outros potenciais fatores de risco para a mortalidade analisados nos pacientes foram: imunossupressão, gravidade e tratamento com antimicrobianos. Observamos que 31,6% dos pacientes que morreram eram imunossuprimidos em comparação a 13,3% de sobreviventes, porém não significantes. Resultado contraditório ao nosso foi identificado num estudo

retrospectivo realizado na China,⁽⁴⁷⁾ avaliando 122 pacientes com bacteremias. Identificou-se que pacientes que apresentavam a neutropenia e utilizaram imunossupressores foram mais propensos à mortalidade, sendo a neutropenia considerada um fator independente para a mortalidade de 14 dias de acordo com a análise multivariada. A característica oportunista do *Acinetobacter baumannii* foi também demonstrada na pesquisa realizada por Nutman *et al.*,⁽⁴²⁾ neste estudo 31,1% dos pacientes estavam imunossuprimidos.

O tratamento prévio com carbapenêmicos foi realizado em 73,3% dos pacientes que sobreviveram e 82,4% nos que morreram. Já a polimixina foi utilizada previamente em 20% dos sobreviventes e 22,8% nos que morreram. Vinte por cento dos pacientes sobreviventes e 19,3% dos que morreram utilizaram carbapenêmicos e polimixina prévios. Nestes resultados não houve significância estatística para a mortalidade. Sabe-se que a utilização prévia dos carbapenêmicos é um fator significativo para a aquisição da resistência^(34,35), e a resistência aos carbapenêmicos apresenta um impacto significativo nas taxas de mortalidade.^(24,35,36) Entretanto, na literatura, existem controvérsias sobre a resistência antimicrobiana poder aumentar o risco de mortalidade.

Em um estudo de revisão sistemática e meta-análise,⁽³⁰⁾ comparou-se a mortalidade entre pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* resistentes e sensíveis aos carbapenêmicos, sugerindo que a resistência aos carbapenêmicos poderia aumentar o risco de mortalidade. Neste estudo, foi recomendada uma interpretação cautelosa devido aos fatores de confusão residuais e ao tamanho de amostra inadequado na maioria dos estudos.

Outro estudo,⁽³⁵⁾ realizado na Coreia avaliando pacientes com bacteremias por *Acinetobacter baumannii* resistentes e não resistentes a carbapenêmicos identificou a resistência como um preditor de mortalidade. Entretanto, contrariando estes resultados, uma pesquisa realizada na Turquia, avaliando 165 pacientes com bacteremia por *A.baumannii* mostrou que a resistência aos carbapenêmicos não foi significativa para mortalidade.⁽³⁴⁾

Considerando-se a terapia antimicrobiana empregada no tratamento da bacteremia por *Acinetobacter baumannii* RC, identificamos que 60% dos pacientes que sobreviveram receberam tratamento específico com polimixina, 40% destes iniciaram em até 4 dias. Já nos pacientes que morreram, o tratamento específico com polimixina representou 33,3%, sendo 31,6% destes iniciados em até 4 dias. A administração da terapia antimicrobiana adequada é essencial para a sobrevivência dos pacientes. No estudo realizado por Liu *et al.*⁽³⁷⁾ quando administrada a terapia antimicrobiana adequada à mortalidade foi de 18,8% comparada com 88,1% no grupo sobrevivente ($P < 0,001$).

No presente estudo, embora se tenha encontrado uma maior frequência de terapia específica para o grupo sobrevivente, não houve significância estatística, sugerindo a importância de outros fatores para aumento da mortalidade. Prates *et al.*⁽³³⁾ analisando 66 pacientes com hemoculturas positivas para *Acinetobacter baumannii* RC, mostraram que a administração da terapia apropriada foi um fator protetor, mas não foi estatisticamente significativa ($P=0.09$), assim como ocorreu em nossa pesquisa.

Analisando a gravidade, verificamos que 40% dos pacientes sobreviventes e 49,1% dos que morreram tiveram uma mediana do

APACHEII>20 na admissão na UTI, enquanto 13,3% dos sobreviventes e 54,4% que morreram apresentaram uma mediana do APACHE II >25 no momento da coleta da hemocultura. Em nosso estudo, o aumento da gravidade foi associado de forma independente à mortalidade dos pacientes, o que é corroborado por outras pesquisas^(24, 34,37,42); ressaltando que foi o único fator significativo (P=0,007) na análise univariada, Tabela 1.

Quando realizada a análise multivariada da população 1 (Tabela 3), verificamos que as doenças cardiovasculares foram fatores preditores de mortalidade, não encontramos este fator na literatura. Em relação à gravidade, foi um preditor de mortalidade em nosso estudo, assim como em outras pesquisas.^(33-35,37,42) Já a presença do choque séptico foi um fator protetor, corroborando o achado da análise univariada. Não encontramos nenhum estudo que confirmasse nosso resultado. Todavia, outros estudos^(33,35) identificaram o choque séptico como um fator significativo para mortalidade pela análise multivariada, contrariando nosso resultado.

Avaliando somente os pacientes que morreram (população 2), e comparando- os em relação à mortalidade ≤ 72horas (precoce) e > 72horas, a qual é ilustrada na Tabela 2, não observamos nenhuma significância em relação às variáveis epidemiológicas idade e gênero. Resultado contraditório ao nosso achado foi relatado no estudo⁽³⁶⁾ que comparou a sobrevida de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* a bacteremia por outros agentes frequentes na UTI, neste estudo a idade > 60 anos foi um fator preditor de mortalidade na análise multivariada.

Analisando as comorbidades, evidenciamos que não houve diferença estatisticamente significativa em relação às doenças apresentadas. Entretanto, os pacientes com cirrose, que morreram com ≤ 72 horas apresentaram uma tendência significativa ($P=0,056$). O estudo de Liu *et al.*⁽³⁷⁾ avaliando os fatores de riscos de mortalidade em 182 pacientes internados num hospital terciário em Taiwan, com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* RC, observou que a presença de cirrose hepática foi um fator significativo para mortalidade na análise univariada, o que não foi confirmado na análise multivariada.

Considerando-se a origem indeterminada das bacteremias, observamos que representou 23,1% dos pacientes que morreram com >72 horas, sendo estatisticamente significativa ($P=0,039$). Este fator não é avaliado desta forma nos estudos, portanto, não encontramos na literatura.

Analisando os diagnósticos clínicos apresentados pelos pacientes, evidenciamos que a pneumonia foi significativa estatisticamente na análise univariada para os pacientes que morreram >72 horas ($P=0,045$). Resultados semelhantes foram corroborados por outros pesquisadores,^(35,37) nestes estudos a origem respiratória foi identificada como fator significativo para mortalidade dos pacientes pela análise multivariada. Confirmando o fato de que as pneumonias bacterêmicas apresentam um comportamento mais tardio quando comparadas com as bacteremias de origem primárias, que acometem mais precocemente (Tabela 2), esta significância não foi confirmada na regressão logística (Tabela 4).

Na Tabela 2, a utilização de polimixina, carbapenêmicos e polimixina prévios a bacteremia, foram significantes estatisticamente na análise univariada

para os pacientes que morreram com mais de 72 horas ($P < 0,001$). Quando avaliado o tratamento específico com polimixina observamos que foi utilizado em 19,3% dos pacientes que morreram com ≤ 72 horas e 50% nos que morreram com > 72 horas. Apresentou-se estatisticamente significativa ($P = 0,023$), sugerindo um efeito protetor da utilização prévia e específica dos antimicrobianos na sobrevivência. Estes dados foram confirmados na regressão logística. A utilização prévia de polimixina não impede a bacteremia e não é um fator de sobrevivência, porém pode ser considerada protetor na letalidade precoce. Outros fatores como dose, eficácia terapêutica, tipo de polipeptídeos (polimixina B, colistina) podem ser estudados para entender nossos resultados.

O tratamento apropriado, assim como o início precoce da terapia adequada e sua redução na mortalidade é algo contraditório na literatura. Um estudo caso controle realizado em Israel,⁽⁴²⁾ avaliando 172 pacientes com bacteremia para *Acinetobacter baumannii* RC, observou que a terapia antimicrobiana apropriada reduziu a mortalidade. O tratamento antimicrobiano inadequado também foi identificado em outros estudos^(35,36), como fatores independentes de mortalidade.

Liu *et al.*⁽³⁷⁾ avaliando 182 pacientes com bacteremia por *A.baumannii* RC mostraram que o uso apropriado de antimicrobianos foi significativo para a sobrevivência dos pacientes, sendo 18,8% (20/106) no grupo de mortalidade versus 88,1% (67/76) no grupo sobrevivente ($P < 0,001$). Contrapondo esses estudos, Gu *et al.*⁽⁴⁷⁾ avaliando 122 pacientes com bacteremias por *Acinetobacter baumannii* mostraram que o uso da terapia antimicrobiana

apropriada não teve significância em relação à mortalidade em 14 dias, pela análise multivariada.

Em nosso estudo, embora estes pacientes terminaram morrendo, conseguiram sobreviver à mortalidade precoce (≤ 72 horas), desta forma a polimixina apenas retardou a ocorrência do evento (morte). Sendo assim, a terapia empírica está indicada, e futuros estudos em relação ao uso dos polipeptídeos poderão contribuir para uma melhora na sobrevida.

Ainda analisando o tratamento apropriado com polimixina ≤ 3 dias, observamos a utilização em 19,3% nos pacientes que morreram em ≤ 72 horas e 30,7% nos > 72 horas, não sendo significativa estatisticamente ($P \leq 0,05$). Este dado sugere que introduzir precocemente antibióticoterapia apropriada após o diagnóstico de bacteremia, não tem impacto, e este resultado pode ser devido a que a maioria dos pacientes não teve a oportunidade de utilizar antibióticoterapia apropriada, pois morreram. Por outro lado, como já foi discutida a utilização previa de polimixina mostrou-se como efeito protetor.

Com o intuito de verificar uma eventual subdose de polimixina devido à correção da dose durante a insuficiência renal, analisamos a realização de hemodiálise e utilização da polimixina simultaneamente. Na análise univariada, notamos um resultado contrário ao esperado, pacientes que morreram com > 72 horas apresentaram uma frequência de 30,7% comparada a 6,4% que morreram ≤ 72 horas, ($P=0,032$). Resaltamos mais uma vez que a população que morre ≤ 72 horas não teve oportunidade de hemodialisar. Contudo, este dado não foi corroborado na análise multivariada. Um estudo caso controle,⁽⁴²⁾ avaliando a mortalidade entre pacientes com bacteremia por *A.baumannii* RC

encontrou significância em relação à mortalidade em 14 dias, nos pacientes que foram submetidos à diálise antes da bacteremia. Entretanto, esta associação neste estudo diz respeito a um fator de gravidade (insuficiência renal).

Na Tabela 2, observamos que a gravidade dos pacientes no momento da internação na UTI não apresentou significância estatística. Verificamos que houve um aumento da gravidade no momento da bacteremia, sendo significativo no grupo que morreu com ≤ 72 horas, representando 64,5% análise univariada ($P=0,016$). A análise multivariada mostrou que a gravidade no momento da coleta de hemocultura foi um fator independente de mortalidade precoce (Tabela 4), dado corroborado em vários outros estudos.^(35,37,42)

Apesar de que a mortalidade bruta tenha sido de 79,2%, em nosso estudo, houve a falta de conhecimento prévio da mortalidade atribuída para complementar nossos resultados, e verificar a exata magnitude do problema. Esta alta mortalidade pode ser explicada devido à alta prevalência de *A.baumannii* RC na instituição associada à gravidade dos pacientes. Medidas de suporte avançado de vida, em pacientes com choque séptico foram fatores protetores associados nesta população. Houve um impacto da falta de tratamento na letalidade precoce, porém sem sobrevida final.

Estudos avaliando o tipo de polipeptídeo, doses, com ou sem insuficiência renal, tempo de administração e associações de antibióticos são necessários para otimizar a eficácia terapêutica.

Manter o controle rigoroso de antimicrobianos e intensificar as medidas preventivas de colonização ou infecção destes agentes em unidade de terapia

intensiva é prioritário. Estudos avaliando o suporte hemodinâmico e eficácia terapêutica da polimixina, nesta população, são necessários.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

- ✓ A mortalidade bruta foi de 79,2%;
- ✓ A letalidade precoce no terceiro dia foi de 54,4%;
- ✓ A gravidade foi um preditor independente de mortalidade nas duas populações;
- ✓ O choque séptico foi um fator protetor na população 1;
- ✓ O tratamento foi um fator protetor na população 2.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):692-9.
2. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1254-63.
3. Munoz-Prince LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med*. 2008;358:1271-81.
4. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist*. 2010;16(3):209-15.
5. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, Yu KW, Liao CH, Chang FY, *et al*. Carbapenem susceptibilities and non-susceptibility concordance to different carbapenems amongst clinically important Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in Taiwan: Results from the Surveillance of Multicentre Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2009. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(5):457-62.
6. Kallen AJ, Srinivasan A. Current epidemiology of multidrug resistant gram negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(Suppl 1):S51-4.
7. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from

- SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diag Microbiol Infect Dis.* 2012;73(4):354-60.
8. Jeon MH, Kim TH, Kim SR, Chun HK, Han SH, Bang JH, *et al.* Korean Nosocomial Infections Surveillance System. Korean Nosocomial Infections Surveillance System, Intensive Care Unit Module Report: Data Summary from July 2012 through June 2013. *Korean J Nosocomial Infect Control.* 2015; 20(2):37-48.
 9. Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS, *et al.* Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1866-71.
 10. Oliveira VD, Rubio FG, Almeida MT, Nogueira MC, Pignatari AC. Trends of 9,416 multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(3):244-9.
 11. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro AL, Martino MD, *et al.* Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis.* 2013;17(6):672-81.
 12. Gao L, Lyu Y, Li Y. Trends in Drug Resistance of *Acinetobacter baumannii* over a 10-year Period: Nationwide Data from the China Surveillance of Antimicrobial Resistance Program. *Chinese Med J.* 2017;130(6):659-64.
 13. Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob SH, Sahm DF. Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized

- patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Latin American countries: SMART 2013-2015. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(3):343-8.
14. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1607-15.
 15. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(2):105-14.
 16. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol.* 2013;303:287-92.
 17. Martins A, Hunyadi A, Amaral L. Mechanisms of Resistance in Bacteria: An Evolutionary Approach. *Open Microbiol J.* 2013;7:53-8.
 18. Savov E, Chankova D, Vatcheva R, Dinev N. In vitro investigation of the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens to ampicillin/sulbactam alone and in combination with amikacin. *Intl J Antimicrob Agents.* 2002;20(5):390-2.
 19. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Reviews.* 2008;21(3):538-82.
 20. Huang ST, Chiang MC, Kuo SC, Lee YT, Chiang TH, Yang SP, *et al.* Risk factors and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012;45(5):356-62.

21. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):97-103.
22. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect.* 2009;73(2):143-50.
23. Baran G, Erbay A, Bodur H, Ongürü P, Akinci E, Balaban N, *et al.* Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis.* 2008;12(1):16-21.
24. Park SY, Choo JW, Kwon SH, Yu SH, Lee EJ, Kim TH, *et al.* Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Infect Chemother.* 2013;45(3):325-30.
25. Lee NY, Lee HC, Ko NY, Chang CM, Shih HI, Wu CJ, *et al.* Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(6):713-9.
26. Kim SY, Jung JY, Kang YA, Lim JE, Kim EY, Lee SK, *et al.* Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci.* 2012;27(8):939-47.
27. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW, *et al.* A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis.* 2010;14(9):e764-9.

28. The Cost of Antibiotic Resistance: Effect of Resistance Among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on Length of Hospital Stay. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(2):106-8.
29. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* Infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51(1):79-84.
30. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castañeda C, *et al*. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(5):416-23.
31. Spellberg B, Bonomo RA. The Deadly Impact of Extreme Drug Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Critical Care Med*. 2014;42(5):1289-91.
32. Esterly JS, Griffith M, Qi C, Malczynski M, Postelnick MJ, Scheetz MH. Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4844-9.
33. Prates C, Martins A, Superti S, Lopes F, Ramos F, Cantarelli V, *et al*. Risk factors for 30-day mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in an intensive care unit. *Epidemiol Infect*. 2011;139(3):411-8.
34. Aydemir H, Celebi G, Piskin N, Oztoprak N, Keskin AS, Aktas E, *et al*. Mortality attributable to carbapenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(1):66-71.

35. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci.* 2012;27(5):471-5.
36. Leão ACQ, Menezes PR, Oliveira MS, Levin AS. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infectious Dis.* 2016;16:386.
37. Liu CP, Shih SC, Wang NY, Wu AY, Sun FJ, Chow SF, *et al.* Risk factors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(6):934-40.
38. Ingelfinger JA, Mosteller F, Thiboudeau LA, Ware JH. Introduction to multiple regression. In: Ingelfinger JA, Mosteller F, Thiboudeau LA, Ware JH, editors. *Biostatistics in clinical medicine.* 2. ed. New York (NY): Macmillan Publishing Co, Inc.; 1987. p. 214-31.
39. Alvarez CR. Regressão logística. In: Alvarez CR. *Estadística multivariante no paramétrica com SPSS: aplicación a las ciencias de la salud.* Madrid (ES): Ediciones Diaz de Santos; 1995. p. 155-202.
40. Jekel JF. Multivariable analysis. In: Jekel JF. *Epidemiology biostatistics and preventive medicine.* Philadelphia (CA): Pennsylvania; 1996. p.172-9.
41. Toneli MJF, Souza MGC, Müller RCF. Masculinidades e práticas de saúde: retratos da experiência de pesquisa em Florianópolis/SC. *Physis.* 2010;20(3):973-94.
42. Nutman A, Glick R, Temkin E, Hoshen M, Edgar R, Braun T, *et al.* A case-control study to identify predictors of 14-day mortality following

-
- carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):O1028-34.
43. Miranda GMD, Duarte MACG, Silva ALA. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2016;19(3):507-19.
44. Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M. *Geriatría: fundamentos, clínica e terapêutica.* 2. ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2006.
45. Sirijatuphat R, Sripanidkulchai K, Boonyasiri A, Rattanaumpawan P, Supapueg O, Kiratisin P, *et al.* Implementation of global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) in patients with bacteremia. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190132.
46. Ballouz T, Aridi J, Afif C, Irani J, Lakis C, Nasreddine R, *et al.* Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:156.
47. Gu Z, Han Y, Meng T, Zhao S, Zhao X, Gao C, *et al.* Risk Factors and Clinical Outcomes for Patients With *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2943.

7. ANEXO

Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

