

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

A Importância do *Acinetobacter baumannii* na
Infecção Adquirida nos Cuidados de Saúde

AUTOR

Roberto Nicolau Pestana Silva

Aluno do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

ORIENTADOR

Dra. Elsa Maria de Senna Fernandes Calado

Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Microbiologia
do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António
Professora Auxiliar Convidada de Microbiologia Médica do
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Porto, Junho de 2009

A Importância do *Acinetobacter baumannii* na Infecção Adquirida nos Cuidados de Saúde

Silva¹ RNP

¹ Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto;
robertosilva199@gmail.com

RESUMO

As infecções adquiridas nos cuidados de saúde (IACS) pelo *Acinetobacter baumannii* têm apresentado uma relevância crescente nos últimos anos. A variedade das manifestações clínicas e a capacidade de persistência e adaptação deste microrganismo ubiquitário torna-o num agente infeccioso problemático.

É essencial a detecção precoce da colonização e ou infecção por este agente no meio hospitalar, de modo a podermos tomar medidas preventivas e terapêuticas adequadas. A incorrecta intervenção nestas situações, determina a presença contínua deste agente nos sistemas de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Bacilo gram-negativo, *A. baumannii*, infecção adquirida nos cuidados de saúde, mecanismos de resistência, antimicrobianos.

INTRODUÇÃO

A importância do *Acinetobacter baumannii* tem aumentado nos últimos anos devido à sua grande capacidade em adquirir mecanismos de resistência às diferentes classes de antibióticos e à sua grande aptidão em sobreviver e se adaptar a condições adversas. Todos estes factores tornam-no responsável por uma morbidade e mortalidade elevada, especialmente, nos doentes críticos (Gaynes *et al.* 2005, Falagas *et al.* 2008).

Devido à crescente relevância da infecção pelo *A. baumannii* torna-se fundamental o conhecimento da epidemiologia, das manifestações clínicas, e dos mecanismos de resistência deste microrganismo de modo a que se possa atempadamente controlar a infecção hospitalar. O principal objectivo deste

trabalho consiste na revisão da literatura científica focando os múltiplos aspectos que realçam o papel deste microrganismo na infecção adquirida nos cuidados de saúde (IACS).

MICROBIOLOGIA E IDENTIFICAÇÃO LABORATORIAL

O género *Acinetobacter* consiste num bacilo gram-negativo, ubiquitário, aeróbio estrito, não fermentador, pouco exigente, imóvel, catalase positiva e oxidase negativa. Estão descritas cerca de 31 espécies genómicas. As três espécies, fenotipicamente semelhantes, que pertencem ao complexo *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* são responsáveis pela maioria das infecções adquiridas quer na comunidade quer no hospital (Peleg *et al.* 2008).

As diferentes espécies de *Acinetobacter* apresentam diversos habitats naturais tendo sido isoladas no solo, na água, em vegetais e em hospedeiros animais e humanos (Houang *et al.* 2001, Ash *et al.* 2002). Outras espécies fazem parte da flora comensal da pele e das mucosas humanas. Seifert *et al.* 1997 verificaram que 43% dos indivíduos saudáveis são colonizados (pele e mucosas) por este agente. No entanto, o *A. baumannii*, a espécie que mais frequentemente é responsável por IACS, raramente é encontrado na pele humana (Dijkshoorn *et al.* 2005).

O *A. baumannii* pode sobreviver no ambiente hospitalar em diversos locais. Nomeadamente, no equipamento hospitalar como nos ventiladores mecânicos, nas máquinas de diálise (Bernards *et al.* 2004), nos sistemas de ventilação (McDonald *et al.* 1998), nas fontes de água (Penna *et al.* 2002), na pele e nas mucosas dos profissionais de saúde e dos doentes (Joly-Guillou *et al.* 2005), nas preparações



Figura 1. Meio de cultura com colónias de *Acinetobacter* (imagem de Love, 2004).

medicamentosas (Gusten *et al.* 2002) e nos desinfetantes (Landman *et al.* 2002).

Este agente sobrevive em condições ambientais adversas como a dessecação, a soluções desinfetantes e variações de temperatura, o que contribui para o seu potencial de transmissibilidade através de objectos inanimados (Kanafani & Kanj, 2008).

O *Acinetobacter* é cultivado *in vitro* em meios normalizados de rotina no laboratório onde formam colónias planas, por vezes mucóides de coloração branco-acinzentada com diâmetro de cerca de 1,5 a 3mm, numa atmosfera de ar à temperatura de 37°C (Peleg *et al.* 2008).

A identificação das diferentes espécies de *Acinetobacter* é importante para diferenciar entre os microrganismos com importância clínica das que raramente causam infecções. Os sistemas de tipificação fenotípicos baseados em características bioquímicas (biotipagem), padrões de susceptibilidade aos antibióticos, reacções serológicas (serotipagem), tipagem de fagos e perfis de proteínas foram largamente substituídos por métodos de biologia molecular devido à sua baixa capacidade de discriminação entre espécies de *Acinetobacter* e à sua complexidade e morosidade de execução (Peleg *et al.* 2008).

PATOGÉNESE

FACTORES DE VIRULÊNCIA

Durante muito tempo o *Acinetobacter* foi considerado um agente oportunista de baixa patogenicidade. No entanto, têm sido descritos vários factores de virulência que possibilitam a sua sobrevivência no ambiente hospitalar e a capacidade de causar doença, particularmente nos doentes debilitados (Kanafani & Kanj, 2008).

Os factores de virulência que permitem a sobrevivência e adaptação do referido agente ao ambiente hospitalar incluem: a habilidade em captar o ferro do meio ambiente sobrevivendo assim em condições de défice de ferro, resistência à secagem, produção de uma cápsula polissacarídica em algumas estirpes (Kanafani & Kanj, 2008), capacidade de aderência a diferentes superfícies pela formação de biofilmes (Wroblewska *et al.* 2008), e aderência às células do epitélio respiratório através de *pili* (Lee *et al.* 2006).

Este microrganismo apresenta também uma virulência acrescida pois possui na parede celular um lipopolissacárido imunoestimulador, que permite a resistência ao complemento (Kanafani & Kanj, 2008). Além disso, tem a capacidade de provocar a apoptose celular através de proteínas da membrana externa (OMPs) (Gootz & Marra, 2008).

Considerando os factores de virulência previamente descritos e a capacidade deste agente em adquirir diversos mecanismos de resistência aos antimicrobianos e desinfectantes é considerado uma das bactérias responsável por elevada mortalidade e de difícil controlo no meio hospitalar.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Os mecanismos de resistência do *Acinetobacter* aos antimicrobianos incluem a alteração dos locais alvo, a produção de enzimas hidrolisadoras e modificadoras de antibióticos, alterações nas OMPs e a presença de bombas de efluxo (Peleg *et al.* 2008). Este agente apresenta mecanismos de resistência que são intrínsecos e outros adquiridos através de plasmídeos, transposões, integrões e sequências de inserção (Fournier *et al.* 2006, Munoz-Price & Weinstein 2008).

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

O *Acinetobacter* como outros bacilos gram-negativo apresenta intrinsecamente, beta-lactamases da classe C, que são cefalosporinases codificadas cromossomicamente (AmpC), também conhecidas como cefalosporinases derivadas do *Acinetobacter* (Hujer *et al.* 2005, Perez *et al.* 2007, Peleg *et al.* 2008).

A maioria das beta-lactamases das classes A, B e D são adquiridas. As da classe A são beta-lactamases de largo espectro (TEM, SHV, VEB, PER e CTX-M), as da classe B são metalo-beta-lactamases (IMP, VIM e SIM) e por fim, as oxacilinas (OXA) principalmente as carbapenemases são beta-lactamases da classe D. Outros mecanismos de resistência descritos aos beta-lactâmicos

incluem alterações nas OMPs, bombas de efluxo e alterações nas proteínas de ligação a penicilinas (Perez *et al.* 2007, Peleg *et al.* 2008).

O *Acinetobacter* apresenta diversos mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos principalmente através da produção de enzimas modificadoras como as fosfotransferases, acetiltransferases e nucleotidiltransferases (Perez *et al.* 2007). Outros mecanismos de resistência a estes antimicrobianos incluem a produção de bombas de efluxo e a metilação do rRNA (Peleg *et al.* 2008).

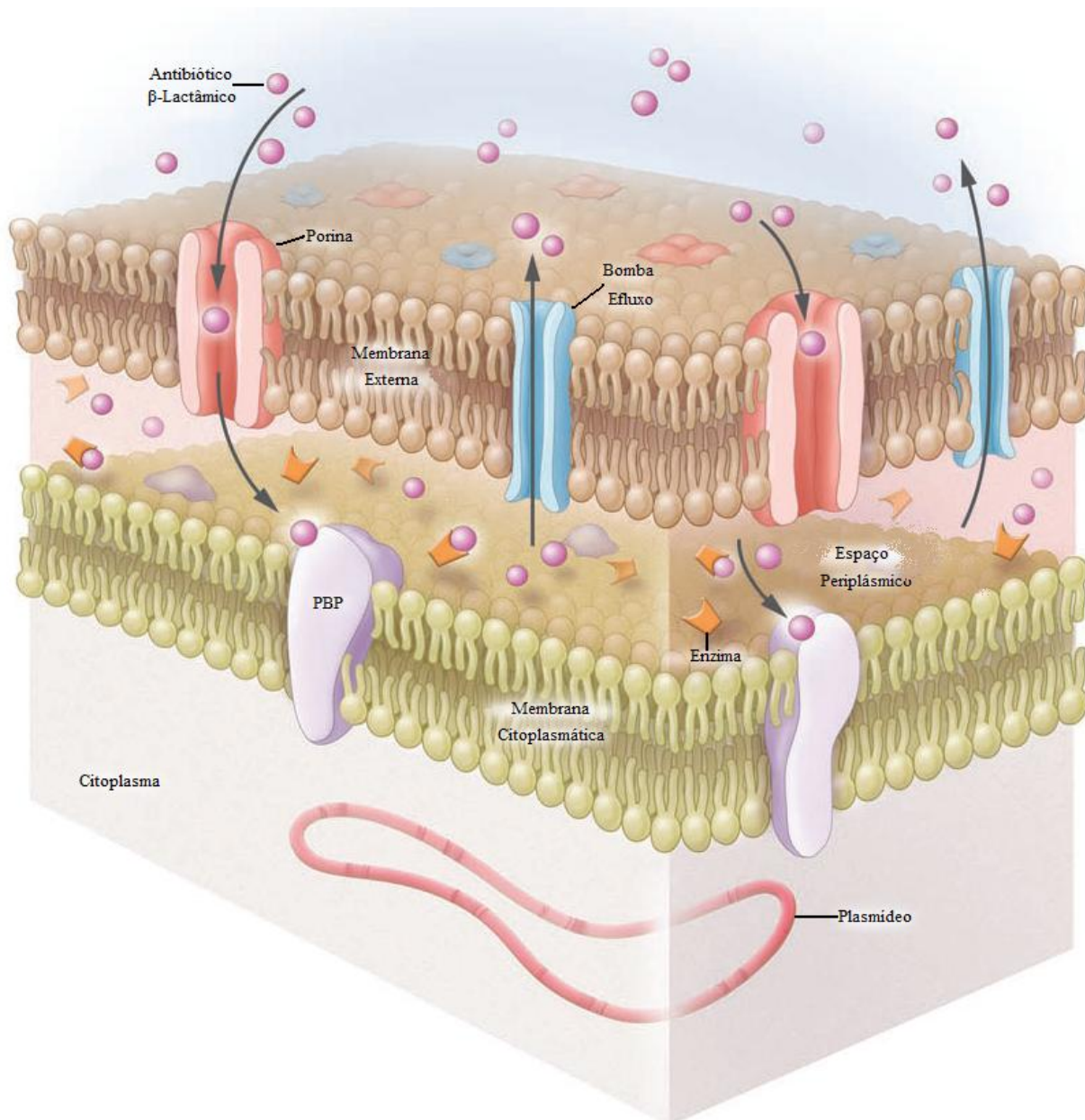


Figura 2. Mecanismos de resistência aos antimicrobianos do *Acinetobacter baumannii* (imagem adaptada de Munoz-Price & Weinstein 2008).

A resistência às quinolonas pelo *Acinetobacter* é mediada pela modificação da DNA-girase ou topoisomerase IV através de mutações nos genes *gyrA* e *parC* respectivamente, interferindo assim com o sítio de ligação destes antibióticos. Como referido anteriormente, outro mecanismo de resistência também comum às quinolonas são as bombas de efluxo (Peleg *et al.* 2008).

Estão descritos principais mecanismos de resistência às tetraciclinas pelo *Acinetobacter*. Estes consistem na produção de uma proteína protectora do ribossoma codificada pelo gene *tet(M)*, assim como a presença de bombas de efluxo comuns a vários fármacos (AdeABC) e específicas das tetraciclinas *tet(A)* e *tet(B)* (Perez *et al.* 2007).

Está também descrito a resistência pelo *Acinetobacter* a outros antibióticos como à tigeciclina, ao trimetropim-sulfametoxazol (Peleg *et al.* 2007) e às polimixinas (Gales *et al.* 2006) tornando-o por vezes, num agente resistente a todos os antimicrobianos existentes comercialmente.

O termo "multiresistente" frequentemente refere-se ao *Acinetobacter* resistente a pelo menos três classes de antibióticos que seriam úteis no tratamento de infecções por este agente (ex. quinolonas, cefalosporinas e carbapenemos), enquanto o termo "panresistente" refere-se à resistência a todos os antimicrobianos testados (Munoz-Price & Weinstein 2008).

EPIDEMIOLOGIA

A transmissão intra-hospitalar é responsável pela grande maioria das infecções pelo *Acinetobacter* (Fournier *et al.* 2006). Os doentes críticos, com múltiplas co-morbilidades e prolongados períodos de antibioterapia estão sob maior risco de adquirir uma infecção. Como resultado, é difícil distinguir entre a colonização e a verdadeira infecção por este agente (Bergogne-Bézezen & Towner. 1996). Além disso, a colonização é um factor de risco para a infecção subsequente (Playford *et al.* 2007).

Um relatório do *National Nosocomial Infection Surveillance System* (NNIS) nos EUA estudou as infecções causadas por bacilos gram-negativo adquiridas no hospital nas unidades de cuidados intensivos (UCI) entre 1986 e 2003. Em 2003, o *Acinetobacter* foi responsável por 6,9% das pneumonias (comparado com os

4% em 1986), 2.4% das bacteriemias, 2,1% das infecções do local cirúrgico e 1,6% das infecções do tracto urinário (ITU) (Gaynes & Edwards 2005).

Embora existam grandes variações entre os diferentes países, há uma tendência global para o aumento da incidência de IACS pelo *Acinetobacter*. A nível mundial a pneumonia nas UCI por este agente é mais frequente na Ásia (4-44%) e na Europa (0-35%) do que nos EUA (6-11%). A nível Europeu os países do Norte da Europa apresentam uma menor incidência da pneumonia pelo *Acinetobacter* do que os países do Sul da Europa (Falagas *et al.* 2008).

Diversos estudos têm demonstrado uma elevada incidência de estirpes de *A. baumannii* multiresistentes em diversos países do sul e do leste da Europa (Hanberger *et al.* 2001). Em Portugal, a prevalência de *A. baumannii* tem aumentado desde 1998, especialmente nas UCI (Da Silva *et al.* 2007). Na avaliação da susceptibilidade aos antibióticos dos bacilos gram-negativo nas UCI de cinco países europeus, Portugal apresentava a taxa mais baixa de susceptibilidade aos antimicrobianos. Nesse estudo também se demonstrou que as espécies de *Acinetobacter* eram os microrganismos mais resistentes a todos os fármacos testados (Hanberger *et al.* 1999).

FACTORES DE RISCO

Os factores que predis põem à infecção hospitalar pelo *Acinetobacter* são: um índice de severidade da doença APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) elevado, prematuridade, idade avançada, colonização pelo *Acinetobacter*, procedimentos invasivos (cirurgia, cateteres venosos, traqueostomia) e doenças subjacentes (neoplasias, imunossupressão, queimaduras e doença pulmonar crónica) (Bergogne-Bézezen & Towner. 1996, Baran *et al.* 2008).

A infecção pelo *Acinetobacter* apresenta uma variação sazonal ocorrendo mais frequentemente durante o final do Verão. Este facto deve-se ao ambiente mais quente e húmido que facilita o crescimento deste microrganismo no seu meio natural e no meio hospitalar, promovendo assim mais facilmente a sua transmissão intra-hospitalar (Munoz-Price & Weinstein 2008).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas mais comuns da IACS pelo *Acinetobacter* são a pneumonia seguida pela bacteriemia, infecções da pele e dos tecidos moles, meningite e mais raramente por outro tipo de infecções (Gaynes *et al.* 2005).

Num estudo recente a mortalidade total atribuída directamente ao *Acinetobacter* nas enfermarias e na UCI foi de 7,8% a 23% e de 10% a 43%, respectivamente (Falagas *et al.* 2006). No entanto, esta questão é controversa entre os clínicos e os investigadores devido à dificuldade em atribuir directamente essa taxa de mortalidade a este agente nos doentes com múltiplas co-morbilidades e com mau prognóstico (Garnacho-Montero, *et al.* 2005, Munoz-Price & Weinstein 2008).

PNEUMONIA

A pneumonia é a manifestação clínica mais comum da IACS pelo *Acinetobacter* (Gaynes *et al.* 2005). A maioria das quais ocorre em indivíduos previamente colonizados por este microrganismo (Bergogne-Bézezen & Towner. 1996, Peleg *et al.* 2008).

O factor predisponente mais importante para a pneumonia é a ventilação mecânica, especialmente após períodos prolongados de entubação (Kanafani & Kanj, 2008). Outros factores de risco incluem: doença pulmonar subjacente, co-morbilidades sistémicas, permanência prolongada numa UCI, neurocirurgia e antibioterapia prévia (Baran *et al.* 2008).

A pneumonia pelo *Acinetobacter* está associada a uma mortalidade elevada variando entre 35% a 75% (Kanafani & Kanj, 2008). A presença de hemoculturas positivas e sinais de sepsis, são indicadores sensíveis de mau prognóstico. No entanto, ainda não se determinou se a pneumonia por este agente acarreta um pior prognóstico que a pneumonia causada por outros microrganismos (Garnacho-Montero *et al.* 2005).

A antibioterapia empírica para a pneumonia deve ser baseada nos padrões individuais de susceptibilidade das instituições e deve ser prescrita o mais rapidamente possível, pois o seu atraso está associado a um pior prognóstico e a uma mortalidade mais elevada (Garnacho-Montero *et al.* 2005).

BACTERIEMIA

O *Acinetobacter* tem-se tornado numa importante causa de bacteriemia (Wisplinghoff *et al.* 2000, Cisneros & Rodriguez-Bano 2002). Em 2003 segundo o sistema americano de vigilância das infecções hospitalares (NNIS), este agente foi responsável por cerca de 2,4% das bacteriemias nas UCI. Entre 1995 e 1998 foi a causa de 1,5% de todas as bacteriemias hospitalares e de 6,2% de todas as bacteriemias nas UCI (Gaynes *et al.* 2005).

Existem diversos factores de risco para a bacteriemia, nomeadamente: internamento prolongado numa UCI, ventilação mecânica, grande cirurgia, utilização de antibióticos de largo espectro, imunossupressão, trauma, queimaduras, cateteres venosos centrais e outros procedimentos invasivos (Garcia-Garmendia *et al.* 2001, Kanafani & Kanj, 2008).

. O sistema respiratório e os cateteres venosos foram as fontes de bacteriemia mais frequentemente encontradas e as menos comuns foram o tracto urinário e as feridas (Kanafani & Kanj, 2008). No entanto, em 50% dos doentes não foi possível identificar a fonte da bacteriemia (Wisplinghoff *et al.* 2000).

O choque séptico ocorre em cerca de um terço dos doentes com bacteriemia pelo *Acinetobacter* e as taxas de mortalidade variam entre os 20% e os 60% (Kanafani & Kanj, 2008).

O tipo e a gravidade das doenças subjacentes são determinantes importantes da mortalidade pela bacteriemia, sendo que as neoplasias e as queimaduras estão associadas a um pior prognóstico que o trauma. A presença concomitante da pneumonia por este microrganismo também está associada a uma maior mortalidade. Por outro lado, a bacteriemia associada aos cateteres endovenosos tem sido associada a um melhor prognóstico (Chen *et al.* 2005).

Os recém-nascidos representam outro grupo de pacientes de risco para a bacteriemia pelo *Acinetobacter*. Têm sido descritos surtos de sepsis pelo *Acinetobacter* em UCI neonatais (Huang *et al.* 2002, Kanafani & Kanj, 2008) e aumentos persistentes da incidência de bacteriemias por este agente. Como noutras IACS os factores de risco nos recém-nascidos são: um baixo peso à nascença, nutrição parentérica total e cateteres venosos centrais (Kanafani & Kanj, 2008).

Nos doentes com bacteriemias relacionadas com o cateter venoso central, a remoção do cateter dentro de 72h evita bacteriemias recorrentes e possíveis disseminações da infecção, daí estar indicada a sua remoção na maioria dos doentes (Hanna *et al.* 2004).

MENINGITE

A meningite raramente é causada pelo *Acinetobacter*. A maioria dos doentes com meningite apresenta-se com um conjunto de sintomas clínicos que incluem febre, sinais meníngeos e convulsões. Os achados laboratoriais são consistentes com uma meningite bacteriana e incluem: pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR) com predomínio neutrófilico, aumento da concentração das proteínas e diminuição da razão entre a glicose do LCR e do soro (Rodríguez-Guardado *et al.* 2001, Kanafani & Kanj, 2008).

A presença do *Acinetobacter* no LCR deve ser interpretada com cuidado pois já foi descrito como um microrganismo contaminante com origem cutânea (Rodríguez-Guardado *et al.* 2001). O isolamento deste microrganismo em várias amostras do LCR e os achados clínicos e laboratoriais típicos de meningite bacteriana são altamente sugestivos de uma verdadeira infecção por este agente (Kanafani & Kanj, 2008).

Os factores de risco para esta infecção incluem: procedimentos neurocirúrgicos, fístula de LCR, antibioterapia prévia e hemorragia intracraniana. Têm sido descritos surtos de meningite por este agente associados à administração intratecal de metotrexato contaminado e à contaminação do equipamento de aspiração numa unidade neurocirúrgica (Kanafani & Kanj, 2008).

A mortalidade por meningite varia entre os 20% e os 30% e os doentes sobreviventes apresentam défices neurológicos graves (Ng *et al.* 2006, Kanafani & Kanj, 2008). A remoção dos cateteres intratecais e intraventriculares tem sido associada a um melhor prognóstico (Rodríguez-Guardado *et al.* 2001).

INFECÇÕES DA PELE, DOS TECIDOS MOLES E DO OSSO

O *Acinetobacter* pode contaminar feridas cirúrgicas e traumáticas e causar infecções graves dos tecidos moles. Estas infecções são comuns na presença de

próteses e geralmente necessitam de um extenso desbridamento cirúrgico (Kanafani & Kanj, 2008).

Foram descritas infecções pelo *Acinetobacter* multiresistente em feridas de guerra em soldados dos EUA no Afeganistão e no Iraque (CDC 2004, Davis *et al.* 2005, Scott *et al.* 2007). A contaminação dos hospitais de campo pareceu ter tido um papel importante nessas infecções.

A maioria das infecções da pele e tecidos moles pelo *Acinetobacter* envolvem frequentemente as extremidades dos membros e por vezes em alguns casos são complicadas por osteomielite (Davis *et al.* 2005).

Os doentes com queimaduras graves constituem outro grupo de risco para a colonização e posterior infecção pelo *Acinetobacter*. Para além da infecção cutânea e dos tecidos moles, os queimados frequentemente desenvolvem infecções invasivas como bacteriemia e pneumonia (Wong *et al.* 2002, Davis *et al.* 2005).

INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO

O tracto urinário inferior pode ser colonizado ou infectado pelo *Acinetobacter* nos doentes hospitalizados, sobretudo naqueles com cateteres urinários. No entanto, é baixa a incidência da infecção do tracto urinário (ITU) por este agente (Peleg *et al.* 2008).

Quando se identifica o *Acinetobacter* na urina de um doente sem sinais ou sintomas sistémicos de infecção presume-se que a colonização esteja presente e o que *Acinetobacter* seja apenas um microrganismo contaminante. Deve-se instituir antibioterapia empírica quando uma cultura positiva para *Acinetobacter* é acompanhada por piúria e por sinais ou sintomas sistémicos de ITU (ex. febre, arrepios) na ausência de outra fonte de infecção (Kanafani & Kanj, 2008).

OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Outras manifestações clínicas do *Acinetobacter* no entanto, bastante mais raras do que as previamente descritas consistem na endocardite particularmente em próteses valvulares, sinusite, peritonite e infecções oculares como a endoftalmite e a queratite, (Kanafani & Kanj 2008, Peleg *et al.* 2008).

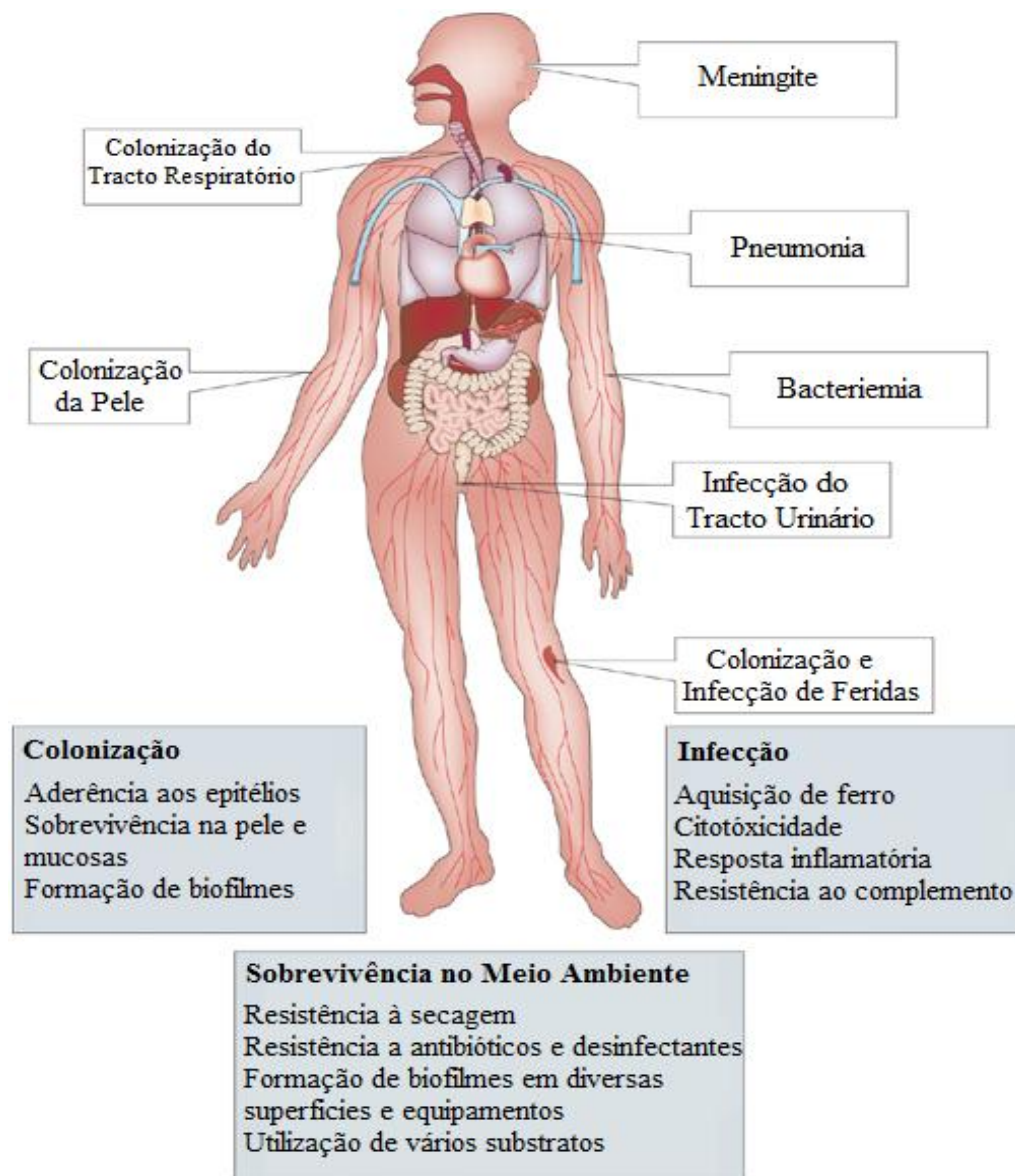


Figura 3. Manifestações clínicas e factores de virulência do *Acinetobacter* (imagem adaptada de Dijkshoorn et al. 2007).

CONTROLO DA INFECÇÃO PELO *Acinetobacter*

O controlo da IACS pelo *Acinetobacter* constitui um desafio que deve ser enfrentado através de diversas medidas rigorosas.

O *Acinetobacter* consiste num microrganismo comensal da flora cutânea que apresenta uma maior taxa de colonização da pele e do epitélio respiratório nos indivíduos hospitalizados. Os doentes portadores deste agente apresentam um papel preponderante na contaminação das mãos dos profissionais de saúde e do equipamento hospitalar, contribuindo assim para a perpetuação de surtos de

IACS pelo *Acinetobacter*. Para além da transmissão cutânea também tem sido descrita a contaminação por via aérea e digestiva através de aerossóis de gotículas, expectoração e fezes (Bergogne-Bérezin & Towner. 1996, Dijkshoorn *et al.* 2007).

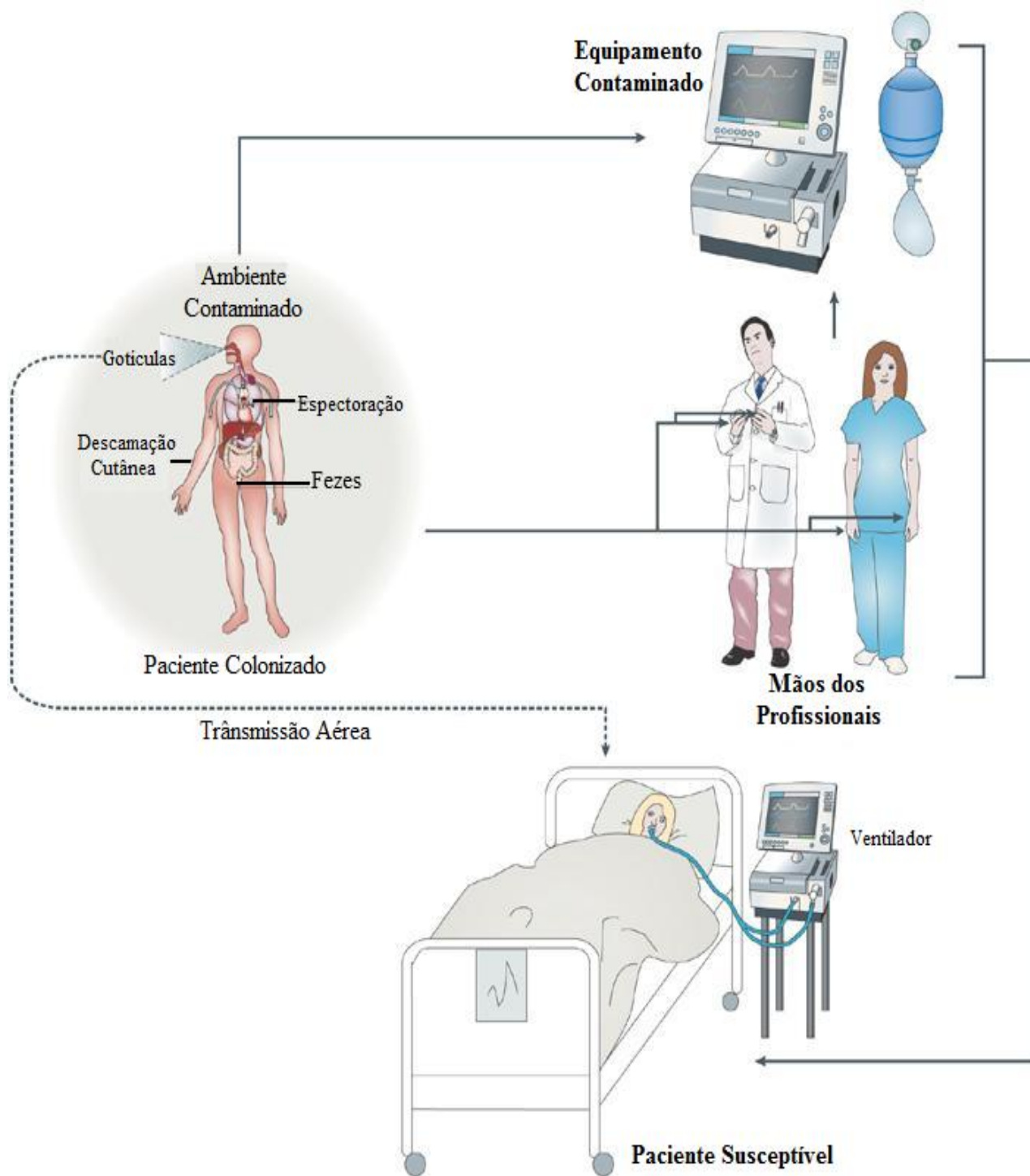


Figura 4. Cadeia epidemiológica do *Acinetobacter* entre pessoas saudáveis, objectos inanimados e doentes críticos (imagem adaptada de Dijkshoorn *et al.* 2007).

Perante uma IACS pelo *Acinetobacter* torna-se fundamental a interrupção da cadeia epidemiológica da infecção por este agente através de medidas rigorosas de isolamento, higiene, desinfecção e esterilização. As medidas preventivas consistem em procedimentos simples como a lavagem das mãos, a esterilização meticulosa do equipamento médico, particularmente dos ventiladores, e a desinfecção do meio ambiente com soluções anti-sépticas. Precauções de contacto como a utilização de luvas e bata devem ser usadas perante todos os doentes que estejam infectados ou colonizados e em alguns casos poderá ser necessário a existência quartos individuais com um sistema de ventilação eficaz (Karageorgopoulos & Falagas 2008, Peleg *et al.* 2008).

A aquisição de mecanismos de resistência aos antimicrobianos e aos desinfectantes, assim como a capacidade de sobrevivência no meio hospitalar, permite a persistência deste agente como causador de surtos hospitalares importantes. A exposição contínua e por vezes exagerada a antibióticos de largo espectro faz com que haja uma pressão selectiva sobre o *Acinetobacter* promovendo a sobrevivência de estirpes mais resistentes e a disseminação de mecanismos de resistência entre bactérias diferentes. Portanto, deve ser fundamental a utilização criteriosa de antibióticos utilizando esquemas terapêuticos combinados, de modo a prevenir o aparecimento de resistências (Peleg *et al.* 2008).

Estão descritas três classes de antibióticos que constituem factores de risco para o aparecimento de estirpes multiresistentes que são as cefalosporinas de largo espectro, os carbapenemos e as fluoroquinolonas (Peleg *et al.* 2008).

A identificação correcta das estirpes multiresistentes e responsáveis por surtos é fundamental para o controlo da infecção por este microrganismo exigindo a sua diferenciação ao nível da subespécie (Perez *et al.* 2007).

Futuramente, espera-se que novos antimicrobianos possam complementar o arsenal terapêutico existente e que o avanço da biologia molecular possibilite o aparecimento de outras formas de combater a IACS pelo *Acinetobacter* como por exemplo a criação de uma vacina (Perez *et al.* 2007, Peleg *et al.* 2008).

CONCLUSÃO

Nas últimas décadas com o aumento da utilização de antibióticos de largo espectro e com a maior capacidade de sobrevivência dos doentes críticos, alguns

agentes infecciosos antes considerados praticamente inofensivos, tornaram-se um problema sério nos sistemas de saúde a nível mundial. Um dos agentes que maior sucesso demonstrou na adaptação ao ambiente hospitalar foi o *Acinetobacter*.

Infelizmente, o arsenal terapêutico actual está a demonstrar-se ineficaz em controlar a IACS pelo *Acinetobacter* um pouco por todo o mundo. Assim é fundamental, que se tomem medidas urgentes e eficazes de modo a controlar esta infecção problemática. Perante a ausência de medidas terapêuticas eficazes e a crescente evidência da importância clínica da IACS pelo *Acinetobacter*, a prevenção contínua a ser a estratégia mais eficaz.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer o imprescindível e constante apoio fornecido pela Dra. Elsa Calado assim como pela contribuição do Dr. Anton Y. Peleg, do Dr. Jordi Vila e do Dr. Thomas Gootz na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ash RJ, Mauck B, *et al.* (2002). Antibiotic resistance of gram-negative bacteria in rivers, United States. *Emerg Infect Dis*; 8:713
- Baran G, Erbay A, *et al.* (2008) Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis*; 12: 16-21.
- Bergogne-Berezin E, Towner KJ (1996). *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical and Epidemiologic Features. *Clin Microbiol Rev.* 9(2), 148-165.
- Bernards AT, Harinck HI, *et al.* (2004). Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 25:1002.
- Centers for Disease Control and Prevention (2004). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 53:1063.

- Chen HP, Chen TL, *et al.* (2005). Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*; 38:127.
- Choi, CH, Lee EY, *et al.* (2005). Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol*; 7:1127–1138.
- Cisneros JM, Reyes MJ, *et al.* (1996). Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis*; 22:1026.
- Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. (2002). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect*; 8:687.
- Da Silva GJ, Dijkshoorn L, *et al.* (2007). Identification of widespread, closely related *Acinetobacter baumannii* isolates in Portugal as a subgroup of European clone II. *Clin Microbiol Infect.*; 13(2): 190-5.
- Davis KA, Moran KA, *et al.* (2005). Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis*; 11:1218.
- Dijkshoorn L, Nemec A, *et al.* (2007). An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol.*;5 (12):939-51.
- Dijkshoorn L, van Aken L, *et al.* (2005). Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other acinetobacter spp in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect*; 11: 329-332.
- Falagas ME, Bliziotis IA, *et al.* (2006). Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care.*;10(2):R48.
- Falagas ME, Karveli EA, *et al.* (2008). *Acinetobacter* infections: a growing threat for critically ill patients. *Epidemiol Infect*; 136: 1009-1019.
- Fournier PE, Richet H (2006). The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*; 42:692.
- Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, *et al.* (2006). Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet.* 2:e7.
- Gales AC, Jones RN, *et al.* (2006). Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54,731 clinical isolates of gram-negative

- bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect.* 12:315–321.
- Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, *et al.* (2001). Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*; 33:939.
 - Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, *et al.* (2005). *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.*; 31(5):649-55.
 - Gaynes R, Edwards JR. (2005). Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*; 41:848.
 - Gootz TD, Marra A (2008). *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 6(3): 309-325.
 - Gusten WM, Hansen EA, *et al.* (2002). *Acinetobacter baumannii* pseudomeningitis. *Heart Lung*; 31:76.
 - Hanberger H, Diekema D, *et al.* (2001). Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect.*; 48(3): 161-76.
 - Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, *et al.* (1999). Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA*; 281(1): 67-71.
 - Hanna, H, Afif, C, Alakech, B, *et al.* (2004). Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 25:646.
 - Houang ET, Chu YW, *et al.* (2001). Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol*; 39:228.
 - Huang YC, Su LH, *et al.* (2002). Outbreak of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a neonatal intensive care unit: clinical implications and genotyping analysis. *Pediatr Infect Dis J*; 21:1105.
 - Hujer KM, Hamza NS, *et al.* (2005). Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7 beta-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother*; 49:2941–2948.
 - Joly-Guillou ML (2005). Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*; 11:868.

- Kanafani ZA, Kani SS (2008). Clinical manifestations of *Acinetobacter* infection. Disponível em <http://www.uptodate.com> acessado a 15/03/2009.
- Kanafani ZA, Kani SS (2008). Microbiology, pathogenesis, and epidemiology of *Acinetobacter* infection. Disponível em <http://www.uptodate.com> acessado a 15/03/2009.
- Karageorgopoulos DE & Falagas ME (2008). Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis.*; 8(12):751-62.
- Landman D, Quale JM, et al. (2002). City wide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med*: 162: 1515.
- Lee JC, Koerten H, et al. (2006). Adherence of *Acinetobacter baumannii* strains to human bronchial epithelial cells. *Res Microbiol*; 157:360-6.
- Lee K, Yum JH, et al. (2005). Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, *bla*(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:4485–4491.
- Love, K. (2004). *Acinetobacter baumannii*. Disponível em <http://www.acinetobacter.org/> acessado a 04/11/ 2007.
- Magnet S, Courvalin P, et al. (2001). Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:3375–3380.
- McDonald LC, Walker M, et al. (1998). Outbreak of *Acinetobacter* spp. Bloodstream infections in a nursery associated with contaminated aerosols and air conditioners. *Pediatr Infect Dis J*; 17:716.
- Munoz-Price LS, Weinstein RA. (2008). *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med*; 358: 1271-81.
- Ng J, Gosbell IB, et al. (2006). Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother*; 58:1078.

- Peleg AY, Adams J, et al. (2007). Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 51:2065–2069.
- Peleg AY, Seifert H, et al. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev*; 21: 538 – 582.
- Penna VT, Martins SA, et al. (2002). Identification of bacteria in drinking and purified water during the monitoring of a typical water purification system. *BMC Public Health*; 2:13.
- Perez F, Endimiani A, et al. (2008). Why are we afraid of *Acinetobacter baumannii*? *Expert Rev Anti Infect Ther.*; 6(3):269-71.
- Perez F, Hujer AM, et al. (2007). Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*;51(10):3471-84.
- Playford EG, Craig JC, et al. (2007). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect*; 65:204.
- Ribera A, Roca I, et al. (2003). Partial characterization of a transposon containing the tet(A) determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother*. 52:477–480.
- Ribera A, Ruiz J, et al (2003). Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 47:2310–2312.
- Rodriguez Guardado A, Maradona JA, et al. (2001). Postsurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: study of 22 cases and review of the literature. *Rev Clin Esp*; 201:497.
- Scott P, Deye G, et al. (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.
- Seifert HL, Dijkshoorn L, et al. (1997). Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol*; 35: 2819-2825.
- Wisplinghoff H, Edmond MB, et al. (2000). Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals:

clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis; 31:690.

- Wong TH, Tan BH, et al. (2002). Multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a burns unit--clinical risk factors and prognosis. Burns; 28:349.
- Wroblewska MM, Sawicka-Grzelak A, et al. (2008). Biofilm production by clinical strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from patients hospitalized in two tertiary care hospitals. FEMS Immunol Med Microbiol.; 53:140-4.

O Aluno

Porto. 18 de Junho de 2009