



Nota Técnica Conjunta 002/2014/CECISS/LACEN

Assunto: Orienta sobre os procedimentos de notificação à autoridade sanitária e acompanhamento de pacientes colonizados ou doentes com bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos.

Com o aumento da complexidade da assistência em saúde, com o uso cada vez mais frequente de dispositivos invasivos e a realização de procedimentos, bem como ampliação do uso de próteses, além da pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos de largo espectro, é realidade em nosso meio o aumento das infecções bacterianas relacionadas à assistência em saúde e o surgimento de bactérias multirresistentes.

Somado a isso, há uma tendência mundial de reconhecimento das bactérias gram-negativas multirresistentes como importante problema em saúde, por causarem infecções graves e com elevada mortalidade. Vários mecanismos de resistência são descritos, limitando cada vez mais as opções terapêuticas (GALES *et al*, 2002; BERTONCHELI, 2008; BUSH, 2010; ANVISA, 2013).

Os antibióticos da classe dos carbapenêmicos (doripenem, ertapenem, imipenem e meropenem) têm como características amplo espectro de atividade e são as drogas de escolha no tratamento de infecções hospitalares graves ou para aquelas causadas por microrganismos resistentes devido à sua elevada afinidade pelas proteínas ligadoras de penicilina do tipo 2 (PBP2), estabilidade frente muitas betalactamases, incluindo as de espectro estendido (ESBL) e as cromossômicas (AmpC) e excelente permeabilidade através da membrana externa bacteriana. Porém, também começam a ter sua eficácia comprometida pela resistência microbiana (GALES *et al*, 2002; BERTONCHELI, 2008).

As carbapenemases são usualmente capazes de hidrolizar não só carbapenêmicos, mas também os demais beta-lactâmicos, como cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos. Três grandes classes de carbapenemases são encontradas atualmente em enterobactérias no mundo inteiro: as metalobetalactamases, sendo os tipos IMP, VIM e NDM as mais frequentemente detectadas; as OXA-carbapenemases, sendo a OXA-48 a mais frequente; e as carbapenemases do tipo KPC. Indiscutivelmente, do ponto de vista epidemiológico são de extrema relevância as carbapenemases do tipo KPC e as do tipo NDM, pois ambas apresentaram rápida e ampla disseminação mundial após suas descrições iniciais (ANVISA, 2013).

A carbapenemase do tipo KPC é uma enzima que confere resistência aos carbapenêmicos e foi originalmente descrita em bactérias do gênero *Klebsiella*, nos EUA no final dos anos 90 (YIGIT *et al*, 2001). Bactérias além das do gênero *Klebsiella* podem carrear o gene *bla*_{KPC}. O primeiro caso isolado no Brasil data de 2006 em Pernambuco (MONTEIRO *et al*, 2009). Esta enzima já foi identificada em vários estados brasileiros podendo causar surtos e é alvo de monitoramento constante pelos órgãos fiscalizadores.

A metalobetalactamase do tipo NDM (*New Delhi* metalobetalactamase) é uma enzima que confere resistência a quase todos os betalactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, mantendo a sensibilidade *in vitro* apenas ao aztreonam (BERTONCHELI, 2008; DORTET, 2014). Foi identificada inicialmente em 2008 em isolado de *Klebsiella pneumoniae* de um morador da Suécia que passou por procedimentos médicos na Índia (YONG *et al*, 2009). A partir de então, inúmeros países detectaram o gene *bla*_{NDM} em isolados de várias espécies bacterianas. No Brasil, em 2013, no Rio Grande do Sul, tivemos a primeira identificação (ANVISA, 2013; CARVALHO-ASSEF *et al*, 2013). Em Santa Catarina, em abril de 2014, a bactéria *Acinetobacter lwoffii* resistente aos carbapenêmicos: imipenem e meropenem foi identificada no Laboratório Central de Saúde Pública - Lacen. A cepa bacteriana foi encaminhada ao Laboratório de Referência Nacional da Fundação Oswaldo Cruz onde foi detectado o gene *bla*_{NDM} pela técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase).



Há também grande preocupação com a OXA-48 que apresenta importante atividade contra os carbapenêmicos. Foi identificada inicialmente em 2004 na Turquia e rapidamente se espalhou pela Europa e Oriente Médio (POIREL *et al*, 2004; MOQUET *et al*, 2011). No Brasil, foi descrita em 2014 em estudo de prevalência conduzido em Porto Alegre (PINTO *et al*, 2014).

1) CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO ESTADUAL:

A Coordenação Estadual de Controle de Infecção em Serviços de Saúde - Ceciss – vem recebendo nos últimos anos notificações de cepas bacterianas com resistência ampla. Para normatizar o fluxo da informação, emitiu a Nota Técnica Conjunta N° 004/2010/DIVE/Ceciss/Lacen que tornou compulsória a notificação da presença de bactérias produtoras de carbapenemases a partir de 2011. Com isso, delineou-se o perfil epidemiológico do estado.

Podemos observar na Tabela 1 que a presença de bactérias com o gene *bla_{KPC}* aumentou consideravelmente após a publicação da nota técnica, apresentando-se disseminadas por todas as macrorregiões do estado, além de ser possível detectar a ocorrência de alguns surtos.

Tabela 1: Número e proporção de culturas bacterianas com detecção do gene *bla_{KPC}*, por macrorregião. Santa Catarina, 2010 a 2013.

Macrorregião de Saúde	Culturas positivas							
	2010		2011		2012		2013	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grande Oeste	-	-	-	-	1	0,4%	-	-
Meio Oeste	-	-	-	-	2	0,9%	-	-
Serra Catarinense	-	-	2	1,0%	22	9,9%	21	16,2%
Sul	-	-	-	-	8	3,6%	11	8,5%
Grande Florianópolis	-	-	7	3,5%	130	58,3%	32	24,6%
Planalto Norte	-	-	-	-	2	0,9%	4	3,1%
Nordeste	-	-	-	-	6	2,7%	6	4,6%
Vale do Itajaí	25	100,0%	186	93,9%	16	7,2%	46	35,4%
Foz do Rio Itajaí	-	-	3	1,5%	36	16,1%	10	7,7%
TOTAL	25	100,0%	198	100,0%	223	100,0%	130	100,0%

Fonte: Ceciss/SUV/SES.

Diante deste quadro e com as mudanças laboratoriais padronizadas para a detecção de resistência aos carbapenêmicos, esta nota técnica é elaborada para orientar sobre os procedimentos de notificação e acompanhamento de pacientes colonizados ou doentes com bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos em nosso estado, em substituição à Nota Técnica conjunta N° 004/2010/DIVE/Ceciss/Lacen e de modo complementar à Nota Técnica N° 01/2013/ANVISA.

2) CRITÉRIOS PARA NOTIFICAÇÃO DE CASO E SURTO:

Fica estabelecido, a partir da publicação desta nota técnica, que os estabelecimentos de saúde deverão **NOTIFICAR IMEDIATAMENTE** à Ceciss, através de formulário próprio, disponível em <http://portalses.saude.sc.gov.br/dmdocuments/MascaraEnterobacteria.xls> e encaminhar para o e-mail ceciss@saude.sc.gov.br e à Coordenação Municipal de Controle de Infecção em Serviços de Saúde, quando existente:



Todo caso confirmado laboratorialmente de BACTÉRIA GRAM-NEGATIVA RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS pela presença das enzimas KPC, NDM, OXA-48 ou qualquer outro mecanismo que venha a ser descrito a partir de então, causando colonização ou infecção, independentemente do sítio da amostra.

Hospital com detecção de surto, independentemente das características do agente, de acordo com a Portaria 1271/MS de 6 de junho de 2014, **deverá comunicar o evento imediatamente para os órgãos competentes** (para a Ceciss pelo e-mail ceciss@saude.sc.gov.br e também no Sistema Informatizado de Notificação, na aba Surto, além da vigilância epidemiológica municipal e Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, pelo formulário eletrônico disponível em http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=8934). Fica definido como surto a ocorrência de dois ou mais casos, relacionados entre si no tempo e/ou espaço, atingindo um grupo específico de pessoas e, claramente, um excesso de ocorrências quando comparadas à frequência habitual da situação analisada.

3) CRITÉRIOS LABORATORIAIS E FLUXO PARA ENCAMINHAMENTO DE CEPAS BACTERIANAS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS:

a) Recomendações para os laboratórios:

Os laboratórios de Microbiologia dos hospitais devem notificar o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) prontamente sobre a detecção de cepas de bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos.

Alertamos que a identificação de BACTÉRIA GRAM-NEGATIVA RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS deve desencadear imediatamente as medidas de controle, independente da confirmação do mecanismo de resistência.

Ao realizar o Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA), o laboratório do hospital deve seguir as normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) do ano vigente, com as modificações detalhadas na nota técnica Nº 01/2013/ANVISA. É importante a mobilização da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) junto à direção do hospital e ao laboratório clínico para que os testes de triagem sejam disponibilizados de forma adequada e rápida, facilitando a adoção das medidas de controle precocemente e também a detecção de surtos.

Os laboratórios que realizam os testes fenotípicos de triagem para detecção de carbapenemases devem encaminhar ao Lacen/SC, de acordo com as orientações no item b, as amostras com resultado inconclusivo para KPC ou indicando outro mecanismo de resistência para confirmação por PCR conforme Nota Técnica Nº 01/2013/ANVISA.

Temporariamente, os laboratórios que não tem capacidade instalada para realização de teste de triagem para detecção de carbapenemases (ver Nota Técnica Nº 01/2013/ANVISA), tanto em amostras clínicas quanto em culturas de vigilância, devem encaminhar as cepas bacterianas suspeitas (com perfil intermediário ou resistente no TSA para ertapenem, imipenem ou meropenem) ao Lacen/SC, para a realização dos testes fenotípicos.

O Lacen/SC irá realizar os testes de triagem nesta condição por um prazo de seis meses, enquanto ocorre a adequação dos serviços nos laboratórios hospitalares.

b) Forma de acondicionamento e transporte das cepas bacterianas resistentes aos carbapenêmicos:

Deverá ser enviada a cultura bacteriana isolada, recente (24 horas de incubação a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$), crescida em ágar nutriente ou *Trypticase Soy Agar* (TSA), em tubo de tampa rosqueável. Quando não



for possível o envio da cepa bacteriana logo após 24 horas de incubação (no caso de final de semana e feriado), encaminhar ao Lacen, imediatamente, no 1º dia útil. Acondicionar o tubo de ágar nutriente com a cepa bacteriana isolada em caixa de transporte de amostras biológicas de parede rígida e transportar em temperatura ambiente. Encaminhar juntamente com a cepa bacteriana a requisição própria do Lacen, devidamente preenchida, disponível em: <http://lacen.saude.sc.gov.br/requisicoes.php>.

Os laboratórios deverão encaminhar a cepa bacteriana isolada devidamente acondicionada, à Secretaria Municipal de Saúde (SMS), que encaminhará ao Lacen, em seu fluxo de rotina de encaminhamento de amostra de interesse em saúde pública para diagnóstico laboratorial.

O resultado do exame será disponibilizado *on-line* às Secretarias Municipais de Saúde. Os hospitais que possuem Núcleo de Epidemiologia ou CCIH com senha de acesso ao Lacen podem imprimir diretamente o resultado.

4) ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA:

O tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes é sempre complexo e demanda avaliação especializada. A taxa de mortalidade nestas infecções é elevada, passando de 40% (CDC, 2012; ANVISA, 2013).

Orientamos que os casos suspeitos e/ou confirmados de infecções por bactérias multirresistentes sejam discutidos com médico infectologista e sejam seguidas as recomendações de tratamento publicadas pela ANVISA ou outros painéis de especialistas.

Salientamos que a interpretação do antibiograma deve ser feita com restrições, pois sensibilidade *in vitro* pode não ser reproduzível no paciente.

Para a terapia empírica, a nota técnica da ANVISA recomenda:

“A terapêutica para infecções por enterobactérias multirresistentes se baseia na utilização de polimixina B ou polimixina E (colistina) em associação com um (1) ou mais dos antimicrobianos listados abaixo:

- Aminoglicosídeos (gentamicina ou ampicacina)
- Carbapenêmicos (meropenem ou doripenem)
- Tigeciclina

Sempre usar associações de dois ou três antimicrobianos, sendo um deles a polimixina B ou a polimixina E (colistina). Deve-se evitar a utilização de monoterapias pelo risco de rápido desenvolvimento de resistência.

A escolha do(s) fármaco(s) de associação com polimixina B ou E deve se basear, preferencialmente, no perfil de susceptibilidade esperado aos referidos medicamentos das enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos detectadas no seu hospital ou, na ausência de dados locais, na sua região. Deve-se considerar igualmente o local de infecção e a penetração esperada do antimicrobiano na escolha da droga a ser utilizada na combinação”.

Quando disponível o antibiograma, a recomendação da ANVISA é:

“Após a liberação do perfil de sensibilidade deve-se adequar o uso dos medicamentos. Sempre que possível, manter no mínimo 2 (dois) fármacos com sensibilidade comprovada *in vitro*. Não havendo sensibilidade a uma segunda droga (susceptibilidade apenas à polimixina B ou E), recomenda-se manter a terapia combinada de polimixina B ou E com carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) ou tigeciclina, na tentativa de ocorrência de sinergismo entre elas”.

Lembramos que ainda há pouca evidência científica sobre o tratamento de microrganismos multirresistentes, sendo necessária atualização constante e discussão com profissionais especializados.



GOVERNO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Coordenação Estadual de Controle de Infecção em Serviços de Saúde

5) MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE:

A vigilância epidemiológica e a vigilância laboratorial são ferramentas importantes para detecção precoce do surgimento e disseminação de microrganismos multirresistentes no ambiente hospitalar. Somente a partir da detecção é que as medidas de controle podem ser aplicadas.

A nota técnica Nº 01/2013/ANVISA traz em detalhes as medidas de prevenção e controle, que podem ser resumidas da seguinte forma:

- Higiene das mãos: promover, monitorar e garantir acesso à higiene das mãos.
- Instituir precaução de contato: pacientes colonizados ou infectados devem ser colocados em precaução de contato. Educação continuada e monitoramento da adesão às medidas devem ser frequentes, além da adequada disponibilidade de insumos para se manter a precaução.
- Coortes de pacientes e funcionários: alocar pacientes colonizados ou infectados em área específica, com equipamentos de uso exclusivo e equipe que prioritariamente deve cuidar apenas destes pacientes.
- Reduzir o uso de dispositivos invasivos, retirando-os o mais precoce possível.
- Promover o uso racional de antimicrobianos.
- Adoção de *screening* com culturas de vigilância em determinados cenários (pelo elevado custo, discutir com grupo de especialistas).

Florianópolis, 18 de setembro de 2014.

Ida Zoz de Souza
Coordenadora
Ceciss/SUV/SES/SC

Cristine Ferreira
Gerente de Biologia Médica
Gebio/Lacen/SUV/SES/SC

Winston Luiz Zomkowski
Superintendente
SUV/SES/SC



Secretaria de Estado da Saúde – Anexo I
Rua Esteves Júnior, 390, 1º andar. Centro – Florianópolis/SC
CEP 88015-130 Fone: (48) 3665-4503, 3665-4521, 3665-4523
e-mail: ceciss@saude.sc.gov.br





Bibliografia:

- ANVISA. Nota Técnica nº 01/2013 - Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. Brasília, 2013.
- BERTONCHELI CM, HÖRNER, R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. Braz. J. Pharm. Sci., 44:577-99, 2008.
- BUSH K, JACOBY, GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. Antimicrob. Agents Chemother., 54:969-76, 2010.
- CARVALHO-ASSEF APD, PEREIRA PS, ALBANO RM *et al.* Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. J Antimicrob Chemother, 68:2956–7, 2013.
- CDC. Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Atlanta, 2012.
- DORTET L, POIREL L, NORDMANN P. Worldwide Dissemination of the NDM-Type Carbapenemases in Gram-Negative Bacteria. BioMed Research International, vol 2014:1-12, 2014.
- GALES AC, MENDES RE, RODRIGUES J *et al.* Comparação das atividades antimicrobianas de meropenem e imipenem/cilastatina: o laboratório necessita testar rotineiramente os dois antimicrobianos? J. Bras. Patol. Med. Lab., 38:13-20, 2002.
- MONTEIRO J, SANTOS AF, ASENSI MD *et al.* First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. Antimicrob. Agents Chemother., 53:333-34, 2009.
- MOQUET O, BOUCHIAT C, KINANA A *et al.* Class D OXA-48 Carbapenemase in Multidrug-Resistant Enterobacteria, Senegal. Emerging Infectious Diseases, 17:143-4, 2011.
- PINTO FM, SIMAS DM, BALDIN CP *et al.* Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. Clin Biomed Res, 34:47-52, 2014.
- POIREL L, HERITIER C, TOLÜN V *et al.* Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother., 48:15-22, 2004.
- YIGIT H, QUEENAN AM, ANDERSON GJ *et al.* Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother., 45:1151-61, 2001.
- YONG D, TOLEMAN MA, GISKE CG *et al.* Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, *bla*NDM-1, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. Antimicrob. Agents Chemother., 53:5076-54, 2009.