



COMUNICADO DE RISCO GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 01/2021

Identificação de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, produtora de KPC e NDM em serviços de saúde.

Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde
Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, 01 de setembro de 2021

Diretor Presidente

Antônio Barra Torres

Chefe de Gabinete

Karin Schuck Hemesath Mendes

Diretores

Alex Machado Campos

Antônio Barra Torres

Cristiane Rose Jourdan Gomes

Meiruze Sousa Freitas

Romison Rodrigues Mota

Adjuntos de Diretor

Fabiana Barini Rodrigues Alves

Jacqueline Condack Barcelos

Juvenal de Souza Brasil Neto

Luciana Cristina Averbeck Pelles

Maxiliano D'Avila Cândido de Souza

Gerente Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde – GGTS

Guilherme Antônio Marques Buss

Gerente de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS/GGTS

Magda Machado de Miranda Costa

Elaboração - Equipe Técnica GVIMS/GGTS

Ana Clara Ribeiro Bello dos Santos

André Anderson Carvalho

Andressa Honorato Miranda de Amorim

Cleide Felícia de Mesquita Ribeiro

Daniela Pina Marques Tomazini

Heiko Thereza Santana

Humberto Luiz Couto Amaral de Moura

Lilian de Souza Barros

Luciana Silva da Cruz de Oliveira

Mara Rúbia Santos Gonçalves

Magda Machado de Miranda Costa

Maria Dolores Santos da Purificação Nogueira

Revisão

Câmara Técnica de Resistência Microbiana em serviços de saúde – CATREM/Anvisa

Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB/SVS/MS

Direção Geral do Laboratório Central do Estado do Paraná - Lacen-PR

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA

É permitida a reprodução parcial ou total deste documento, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta Nota Técnica é da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.

IDENTIFICAÇÃO DO EVENTO: Registro de casos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos associada aos genes bla_{KPC} e bla_{NDM} nos estados do Paraná e de Santa Catarina.

PROBLEMA: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, produtora de KPC e NDM, representa uma séria ameaça à saúde pública do Brasil, considerando que:

- *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo Gram-negativo, não fermentador da glicose, capaz de permanecer viável por longos períodos no ambiente hospitalar, em superfícies e materiais úmidos. É um patógeno oportunista, considerado de difícil controle devido à sua rápida e ampla disseminação e responsável, principalmente, por Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) nos serviços de saúde, como: pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV), infecções de trato urinário (ITU), bacteremias e infecções em tecidos moles;
- *Pseudomonas aeruginosa* possui resistência intrínseca a vários antimicrobianos como ampicilina, cefalosporinas de 1^a e 2^a gerações, ertapenem, tigeciclina, entre outros. Além disso, é capaz de desenvolver resistência a praticamente todos os antimicrobianos atualmente disponíveis, inclusive carbapenêmicos, aminoglicosídeos e, eventualmente, polimixinas;
- As enzimas carbapenemases, entre as quais a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e a New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM), inativam os carbapenêmicos além de outros β -lactâmicos, inclusive ceftazidima-avibactam e ceftolozana-tazobactam, no caso das metalo-beta-lactamases tipo NDM;
- A emergência de *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, produtora de KPC e NDM simultaneamente, dificulta ainda mais o tratamento das infecções, estando associada a altas taxas de mortalidade dos pacientes nos serviços de saúde.

AÇÃO: Reforçar a vigilância laboratorial das infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em todos os serviços de saúde do país, com especial atenção aos resultados laboratoriais dos Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA)

relacionados a *P. aeruginosa* com perfil de resistência aos carbapenêmicos e produtoras de carbapenemases.

Adotar imediatamente as medidas de prevenção e controle da disseminação de microrganismos multirresistente, descritas na Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 05/2021 - Orientações para prevenção e controle da disseminação de microrganismos multirresistentes em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19 (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-05-2021-resistencia-microbiana-na-pandemia-da-covid-19/view>) e no Caderno 10 - Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>).

Pseudomonas aeruginosa com resistência a carbapenêmicos, carreando concomitantemente os genes bla_{KPC} e bla_{NDM}, é um microrganismo multirresistente considerado de interesse nacional, por representarem um novo perfil epidemiológico de resistência no Brasil. Desta forma, **os casos confirmados ou suspeitos que atenderem aos critérios de notificação de surtos infecciosos em serviços de saúde, devem ser notificados ao Sistema Nacional de Vigilância e Monitoramento de Surtos Infecciosos em Serviços de Saúde.**

HISTÓRICO: De acordo com o Laboratório Central do Estado do Paraná (Lacen-PR), desde 2016, têm sido detectados raros isolados de *P. aeruginosa* produtores de KPC no estado do Paraná, entretanto, apenas em 2018, apareceram os primeiros casos de NDM nesta espécie.

Em agosto de 2020, ocorreu um caso de detecção dos genes de KPC e NDM em uma mesma cepa de *Pseudomonas aeruginosa* isolada em Tubarão/SC. Em novembro de 2020, foram isolados 13 casos de *P. aeruginosa* NDM positivas (07

de aspirado/lavado brônquico, 04 de urina e 02 de sangue), oriundas de 10 pacientes, sendo todos eles de Santa Catarina (05 de Tubarão, 04 de Joinville e 01 de Jaraguá do Sul).

A partir de maio de 2021 até a presente data, foram isoladas cepas de *P. aeruginosa* produtoras simultaneamente de KPC e NDM de 13 pacientes de Londrina/PR e de 09 pacientes de Santa Catarina [Tubarão (6), Joinville (2) e Itajaí (1)]. As amostras foram obtidas de aspirado/secreção traqueal (14), urina (04), ponta de cateter (02), sangue (01) e secreção (01).

AÇÕES REALIZADAS:

Foi publicada pela Diretoria de Atenção e Vigilância em Saúde (DAV) da Secretaria em Saúde do Estado do Paraná, com apoio da Comissão Estadual Controle de Infecção em Serviços de Saúde (Ceciss/PR) e do Lacen/PR, o **COMUNICADO DE RISCO N° 003/2021/DVVSS/CVIS/DAV/SESA** - Identificação de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, produtora de KPC e NDM.

RECOMENDAÇÕES NACIONAIS:

1. **LABORATÓRIOS DE MICROBIOLOGIA:** redobram a atenção com os resultados laboratoriais dos TSA relacionados à *P. aeruginosa* com perfil de resistência a carbapenêmicos e combinações com novos inibidores de beta-lactamases, como por exemplo, ceftazidima/avibactam (identificado conforme padrão de interpretação estabelecido pelo BrCAST - www.brcast.org.br) e teste fenotípico positivo (CIM, blueCarba ou Carba-NP), em especial quando houver suspeita de cepa produtora de metalo-beta-lactamase (p.ex.: NDM).

Atentar para o fato de que a dupla produção de carbapenemases (KPC e NDM) pode levar a interpretação equivocada de resultados para métodos de inibição como EDTA e ácido dipicolínico. Idealmente, pode ser executado o método imunocromatográfico para confirmação da pesquisa fenotípica de carbapenemase,

pois ele possibilita a detecção simultânea de KPC e NDM, além de possuir alta especificidade.

Ao se identificar fenotipicamente a presença de carbapenemases, a pureza do isolado deve ser verificada, bem como do controle de qualidade dos insumos utilizados.

Quando houver necessidade de apoio laboratorial para identificação fenotípica ou genotípica, encaminhar os isolados para a Subrede Analítica de Resistência Microbiana em serviços de saúde, seguindo o disposto na NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES nº 04/2019 - Encaminhamento de isolados para a Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana nas situações de surtos de IRAS nos serviços de Saúde (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-04-2019-gvims-ggtes-anvisa.pdf/view>). Deve-se entrar em contato com a Coordenação Estadual/Distrital de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH / CDCIH) para receber orientações e a autorização de encaminhamento dos isolados para a Subrede Analítica de Resistência Microbiana em serviços de saúde

Ao identificar *P. aeruginosa* com perfil de resistência a carbapenêmicos e à ceftazidima-avibactam, com testes fenotípicos positivos para carbapenemases, deve-se informar imediatamente ao Serviço / Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH / CCIH) do serviço de saúde de origem da amostra.

Para mais orientações quanto à detecção dos principais mecanismos de resistência de importância epidemiológica, consultar o Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica, da série Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes>

2. **SERVIÇOS DE SAÚDE:** Seguir as orientações previstas na Nota Técnica GVIMS/GGTES/Anvisa nº 05/2021 - Resistência Microbiana na pandemia da COVID-19 e outros documentos publicados pela Anvisa ou pelas Coordenações Estaduais/Distrital de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH/CHCIH) sobre o tema.

3. **SCIH / CCIH DOS SERVIÇOS DE SAÚDE:**

- ✓ Adotar imediatamente as medidas gerais dispostas no Caderno 10 – Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes>
- ✓ Intensificar a limpeza e a desinfecção dos ambientes e dos equipamentos (umidificadores, esfignomanômetros, espirômetros, termômetros e dispositivos respiratórios, etc.). Produtos à base de fenóis, compostos de amônio quaternário e peróxido de hidrogênio podem ser utilizados tanto no ambiente quanto em alguns equipamentos, conforme recomendações do fabricante. Soluções desinfetantes como hipoclorito 1% e álcool 70%, devem ser utilizadas de modo adequado (tempo e concentração) para que haja efetividade no processo e se evite a seleção de cepas resistentes. As orientações de diluição, armazenamento e uso devem seguir as recomendações do fabricante do produto;
- ✓ Utilizar sistemas de sucção fechados para evitar a contaminação do ambiente com aerossóis contendo o microrganismo;
- ✓ Realizar cultura de vigilância do ambiente: há fortes evidências que a contaminação ambiental deve ser monitorada para reduzir as fontes/reservatórios de transmissão. Em surtos não controlados, pode haver a necessidade de fechamento temporário da unidade para realizar uma limpeza terminal rigorosa.
- ✓ Isolar os pacientes colonizados e infectados;
- ✓ Se o caso atender aos critérios para notificação de surtos: a) a 1ª identificação de microrganismo multirresistente no serviço de saúde (colonização ou infecção); b) surtos de infecção ou colonização por microrganismos multirresistentes; c) eventos infecciosos epidemiologicamente relevantes em serviços de saúde, por exemplo, novo perfil de resistência na instituição, deve-se realizar imediatamente a notificação no formulário “NOTIFICAÇÃO NACIONAL DE SURTOS INFECCIOSOS EM

REFERÊNCIAS:

1. DVVSS/CVIS/DAV/SESA. COMUNICADO DE RISCO Nº 003/2021/DVVSS/CVIS/DAV/SESA: Identificação de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, produtora de KPC e NDM. Agosto, 2021.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica GVIMS/GGTES/Anvisa nº 05/2021 - Resistência Microbiana na pandemia da COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-05-2021-resistencia-microbiana-na-pandemia-da-covid-19/view>. Agosto, 2021.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. Caderno 10, Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica/Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2020. 160p.: il.10 volumes. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-10_manual-de-microbiologia.pdf
5. TAMMA, Pranita D.; SIMNER, Patricia J. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *Journal of clinical microbiology*, v. 56, n. 11, p. e01140-18, 2018. <https://doi.org/10.1128/JCM.01140-18>.
6. Scavuzzi AML, Beltrão EMB, Firmo EF, de Oliveira ÉM, Beserra FG, Lopes ACS. Emergence of blaVIM-2, blaNDM-1, blaIMP-7 and blaGES-1 in blaKPC-2-harboring *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Brazil. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Dec;19:181-182. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.009.