

Orientação para o envio de cepas suspeitas de surtos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e para o monitoramento de Enterobacterales¹, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* resistentes aos carbapenêmicos e/ou polimixina B ao Instituto Adolfo Lutz

Agosto/2022

A resistência antimicrobiana em bacilos gram-negativos é uma preocupação de ordem mundial. Isolados resistentes aos carbapenêmicos e/ou às polimixinas são os principais fenótipos disseminados no estado de São Paulo, os quais são monitorados laboratorialmente quanto aos seus determinantes genéticos.

1. RESISTÊNCIA AOS CARBAPENÊMICOS PELA PRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES

A resistência aos carbapenêmicos é mediada principalmente pela produção de carbapenemases, enzimas codificadas, em sua maioria, por genes localizados em elementos genéticos móveis passíveis de transposição, ressaltando sua importância epidemiológica pela rápida transmissão de um micro-organismo a outro. Dentre as carbapenemases, as mais frequentes em nosso meio são as KPC em Enterobacterales, as metalo-betalactamases NDM (mais comuns em Enterobacterales), SPM, IMP e VIM, mais comuns em *Pseudomonas aeruginosa* e as oxacilinases OXA em *Acinetobacter*.

Fenótipos mais raros têm sido detectados com frequência maior após a pandemia de COVID-19, como por exemplo, aumento de isolados bacterianos co-produtores de KPC e NDM por Enterobacterales e também por

¹ Ordem Enterobacterales, de acordo com Adeolu et al. IJSEM, 2016:

7 Famílias e os principais gêneros envolvidos em IRAS: Enterobacteriaceae (*Escherichia*, *Citrobacter*, *Cronobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Raoultella*), Erwiniaceae (*Pantoea*), Pectobacteriaceae, Yersiniaceae (*Serratia*), Hafniaceae (*Edwardsiella*, *Hafnia*), Morganellaceae (*Morganella*, *Proteus*, *Providencia*) e Budviciaceae

Pseudomonas aeruginosa. Observou-se também um aumento expressivo no isolamento de *Acinetobacter baumannii* produtor da oxacilinase OXA-23-like e OXA-24-like.

1.1. DETECÇÃO LABORATORIAL DE CARBAPENEMASES PELOS LABORATÓRIOS CLÍNICOS

Para a leitura e interpretação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos utilizar os documentos da versão brasileira do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST/Versão BrCAST), conforme determinação do Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, de acordo com a Portaria nº 94, de 11 de dezembro de 2018.

1.1.1. Ordem Enterobacterales

Após a identificação fenotípica da resistência aos carbapenêmicos pelos testes de sensibilidade aos antimicrobianos, recomenda-se que todos os laboratórios utilizem os testes com inibidores e potenciadores de detecção de carbapenemases (ácido fenilborônico, EDTA e cloxacilina) contidos no item C da Nota Técnica 01/2013 da ANVISA. Outros testes, como CARBA-NP, Blue-Carba, Rapidec (Biomérieux), CarbapenemBac e CarbapenemBac Metalo (PROBAC), Kit para detecção de carbapenemases (CECON) ou testes imunocromatográficos podem também ser utilizados, a depender da disponibilidade no hospital. A enzima KPC é inibida pelo ácido fenilborônico e as metalo-betalactamases pelo EDTA.

1.1.2. *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.

A detecção de produção de metalo-betalactamases (MBL) em *P. aeruginosa* pode ser feita por testes com inibidores de MBL, tais como EDTA e ácido mercapto propiônico (MPA), agentes quelantes de íons zinco presentes na estrutura química das MBLs. Utilizar discos de imipenem (IPM) e ceftazidima (CAZ) com a droga sozinha e outros discos de IPM e CAZ adicionados de 5 µl de EDTA 0,1M e 3 µl de MPA, semelhante ao esquema proposto no ítem anterior para Enterobacterales. Diferença ≥ 5 mm no

tamanho do halo de inibição do disco associado ao inibidor em relação ao disco com a droga sozinha significa presença de metalo-beta-lactamase.

Não há testes fenotípicos disponíveis para a detecção de carbapenemases em *Acinetobacter*.

2. RESISTÊNCIA ÀS POLIMIXINAS (POLIMIXINA B, COLISTINA)

A resistência às polimixinas pode ser mediada tanto por mecanismos associados ao cromossomo bacteriano quanto por mecanismos plasmidiais (codificados pelos genes *mcr*). Atualmente, o único método laboratorial recomendado para determinação da sensibilidade às polimixinas é a microdiluição em caldo.

Em *Klebsiella* spp., a resistência às polimixinas costuma ser alta (concentração inibitória mínima CIM >16 µg/mL) e majoritariamente mediada por alterações em genes cromossômicos. Já em *E. coli*, a resistência às polimixinas costuma ter valores de CIM mais baixas (4 µg/mL, 8 µg/mL) sugerindo a presença do gene *mcr*.

A resistência às polimixinas em *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. é um fenômeno raro em nosso meio, e deve ser confirmada por microdiluição em caldo.

3. CRITÉRIO DE ENVIO DE CEPAS PARA O IAL

3.1. Em caso de suspeita de surto de IRAS, em geral, independente do micro-organismo ou perfil de resistência microbiana:

Notificar a Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica (DIH/CVE) pelo sistema eletrônico², que irá definir em conjunto com o Instituto Adolfo Lutz (Centro de Bacteriologia do IAL/Central ou Polo Regional de Monitoramento de Micro-organismos Multirresistentes do CLR/Marília), as estratégias de amostragem para análise molecular.

² http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/not_ih.htm

3.2. Para monitoramento (vigilância epidemiológica): em casos isolados não suspeitos de surto:

a) Em laboratórios **que utilizam** os testes com inibidores/potenciador de carbapenemases (para Enterobacterales e *Pseudomonas aeruginosa*): enviar para confirmação os isolados suspeitos de produção de metalo-betalactamase. Enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos MBL negativo e *P. aeruginosa* MBL negativo, enviar 5 a 10 isolados/mês; acima desse quantitativo, entrar em contato prévio com o laboratório.³

b) Em laboratórios **que NÃO utilizam** os testes com inibidores/potenciador de carbapenemases: recomenda-se o envio de 5 a 10 isolados/mês para monitoramento epidemiológico; acima desse quantitativo, entrar em contato prévio com o laboratório.³

c) *Acinetobacter* spp resistentes aos carbapenêmicos: recomenda-se o envio de 5 a 10 isolados/mês para monitoramento epidemiológico; acima desse quantitativo, entrar em contato prévio com o laboratório.³

d) *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp resistentes à polimixina B: recomenda-se o envio dos isolados para confirmação por teste fenotípico confirmatório (microdiluição em caldo) e molecular.

3.3. Em isolados de origem comunitária:

O envio de isolados com resistência aos carbapenêmicos e/ou polimixina B pode ser realizado para monitoramento molecular dos mecanismos, em quantitativo definido pelo DIH/CVE e IAL (Centro de Bacteriologia do IAL/Central ou Polo Regional de Monitoramento de Micro-organismos Multirresistentes do CLR/Marília).

³ IAL correspondente à área de abrangência da unidade solicitante (IAL/Central ou Regionais – CLR) – vide Tabela 1

3.4. OUTROS CASOS INUSITADOS

Em casos de micro-organismos incomuns ou apresentando perfis de resistência microbiana atípica, entrar em contato prévio com o Instituto Adolfo Lutz (Centro de Bacteriologia do IAL/Central ou Polo Regional de Monitoramento de Micro-organismos Multirresistentes do CLR/Marília) e DIH/CVE.

4. ACONDICIONAMENTO E ENVIO DOS ISOLADOS

Os isolados com crescimento bacteriano recente (18-24h) deverão ser encaminhados ao IAL Central ou laboratórios regionais de acordo com o GVE correspondente (vide Tabela 1) em placas contendo Agar MacConkey, Tryptic Soy Agar (TSA), ou similares, devidamente identificadas e lacradas com parafilm ou fita adesiva.

O cadastro deve ser realizado no sistema GAL com a pesquisa “Inf. Hospitalar Gram negativo”. Em “Observações”, ou em memorando à parte, incluir outras informações relevantes, como suspeita bacteriana (gênero, espécie, mecanismo de resistência, etc); resultados dos testes realizados (detecção de carbapenemases, testes de sensibilidade, etc.)

Tabela 1 – Distribuição dos Laboratórios do Instituto Adolfo Lutz (IAL), Central e Regionais, de acordo com os GVE, para envio de isolados bacterianos com resistência aos antimicrobianos.

GVE	IAL
GVE Capital GVE Osasco GVE Franco da Rocha GVE Mogi das Cruzes	IAL Central – São Paulo
GVE Araçatuba	IAL Araçatuba
GVE Bauru	IAL Bauru
GVE Campinas GVE São João da Boa Vista	IAL Campinas
GVE Marília GVE Assis	IAL Marília:
GVE Presidente Prudente GVE Presidente Venceslau	IAL Presidente Prudente
GVE Araraquara GVE Ribeirão Preto GVE Barretos GVE Franca	IAL Ribeirão Preto
GVE Piracicaba	IAL Rio Claro
GVE Santo André	IAL Santo André
GVE Santos GVE Registro	IAL Santos
GVE São José do Rio Preto GVE Jales	IAL São José do Rio Preto
GVE Botucatu GVE Sorocaba GVE Itapeva	IAL Sorocaba
GVE São Jose dos Campos GVE Taubaté GVE Caraguatatuba	IAL Taubaté

5. CONTATOS

Centro de Bacteriologia (IAL Central, IAL Campinas, IAL Rio Claro, IAL Santo André, IAL Santos, IAL Sorocaba, IAL Taubaté)

Carlos Henrique Camargo

E-mail: carlos.camargo@ial.sp.gov.br; bacteriologia@ial.sp.gov.br

Telefone: (11) 3068-2896

Polo Regional de Monitoramento de de Micro-organismos Multirresistentes do CLR/Marília (IAL Araçatuba, IAL Bauru, IAL Marília, IAL Presidente Prudente, IAL Ribeirão Preto, IAL São José do Rio Preto)

Doroti de Oliveira Garcia

E-mail: doroti.garcia@ial.sp.gov.br; marilia.cb@ial.sp.gov.br

Telefone: (14) 3433-1488

Divisão de Infecção Hospitalar/CVE

Denise Brandão de Assis

Email: dvhosp@saude.sp.gov.br

Telefones: (11)3066-8759/3066-8261

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2016; 66:5575-99.

Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, BRCAST. Orientações do EUCast/BRCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. Versão 2022.

Manual de 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.

Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 05/2021. Orientações para prevenção e controle da disseminação de micro-organismos multirresistentes em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19.

Nota Técnica nº 347/2021 – CGLAB/DAEVS/SVS/MS, que dispõe de orientações para auxiliar os laboratórios de microbiologia do Brasil na escolha de antimicrobianos a serem testados e reportados no teste de sensibilidade a antimicrobianos, principalmente frente a isolados de *Acinetobacter* spp. Resistentes aos carbapenêmicos, baseado nas recomendações do BrCAST-2021, em conjunto com revisão de literatura.

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.

<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

7. FLUXOGRAMA PARA ENVIO DE CEPAS AO IAL



