



Agência Nacional de
Vigilância Sanitária

NOTA TÉCNICA Nº 1/2010

Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes

Unidade de Investigação e Prevenção das
Infecções e dos Eventos Adversos
Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de
Saúde

25 de outubro de 2010



**Agência Nacional de
Vigilância Sanitária**

Diretor-Presidente
Dirceu Raposo de Mello

Diretor
Dirceu Brás Aparecido Barbano

Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde
Heder Murari Borba

Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos
Janaina Sallas

Equipe técnica:
André Oliveira Rezende de Souza
Cássio Nascimento Marques
Fabiana Cristina de Sousa
Heiko Thereza Santana
Magda Machado de Miranda Costa
Suzie Marie Gomes

Elaboração:
Comissão de Assessoria Técnica em Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (CATREM)
Grupo de Trabalho para Propor ações relativas ao seguimento de surtos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)
Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde
Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Organização Mundial de Saúde (OMS)
Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos (UIPEA)
Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES)
Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG)
Unidade de Tecnovigilância (UTVIG)
Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS)
Gerência Geral de Saneantes (GGSAN)
Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde
Diretoria Dirceu Brás Aparecido Barbano (DIDBB)

Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes

1. INTRODUÇÃO

Embora o controle do fenômeno da resistência microbiana tenha aspectos que envolvem ações intersetoriais que não se restringem ao âmbito do sistema de saúde, as medidas de prevenção aqui elencadas são dirigidas à prevenção e contenção de microrganismos multirresistentes no âmbito dos Serviços de Saúde.

Microrganismos multirresistentes são microrganismos *resistentes a diferentes classes de antimicrobianos testados em exames microbiológicos*. Alguns pesquisadores também definem **microrganismos pan-resistentes**, como aqueles com *resistência comprovada in vitro a todos os antimicrobianos testados em exame microbiológico*.

São considerados, pela comunidade científica internacional, patógenos multirresistentes causadores de infecções/colonizações relacionadas à assistência em saúde: *Enterococcus* spp resistente aos glicopeptídeos, *Staphylococcus* spp. resistente ou com sensibilidade intermediária a vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, e Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ertapenem, meropenem ou imipenem).

Tem ocorrido um aumento dos casos de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos em vários centros brasileiros. Estas bactérias produzem de uma enzima (carbapenemase) que inativa todos os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos.

A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é uma enzima que foi identificada inicialmente em *Klebsiella pneumoniae* pela primeira vez em 2001, nos Estados Unidos, mas pode ser produzida por outras enterobactérias.

Assim sendo, as medidas de controle de microrganismos multirresistentes aqui preconizadas aplicam-se, não somente, às bactérias portadoras do gene KPC, mas aos demais microrganismos multirresistentes.

2. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceu os critérios e os indicadores nacionais adotados no sistema de monitoramento de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Os critérios diagnósticos e os indicadores de IRAS estão disponíveis no endereço eletrônico <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.

3. COMUNICAÇÃO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

A Comissão/Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH/SCIH) do estabelecimento de saúde tem suas atribuições definidas pela Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998, que inclui a implantação de um Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares. Dentre as atribuições, a comunicação dos indicadores aos demais entes, que compõem a organização nacional de prevenção e controle das IRAS, por meio do [formulário eletrônico](#) conforme orientações descritas no [Manual dos Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde](#)

4. MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE POR MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

Administração dos Serviços de Saúde

- Prover meios técnicos, financeiros, administrativos, laboratoriais e recursos humanos para a apropriada identificação, prevenção e interrupção da transmissão de microrganismos multirresistentes.
- Não devem ser adotadas quaisquer medidas que induzam a discriminação do indivíduo com infecção ou colonização por microrganismos multirresistentes.

Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

- Manter o sistema de vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) que permita o monitoramento adequado de patógenos multirresistentes, em parceria com o laboratório de microbiologia.
- Fortalecer a política institucional de uso racional de antimicrobianos.
- Enfatizar a importância da [higienização das mãos](#) para todos os profissionais de saúde, visitantes e acompanhantes ([Segurança do paciente em serviços de saúde: Higienização das Mãos](#)).
- Reforçar a aplicação de [precauções de contato](#) em adição às [precauções-padrão](#) para profissionais de saúde, visitantes e acompanhantes.
- Avaliar a necessidade de implementar medidas de coorte em relação a profissionais de saúde e pacientes.
- Avaliar a necessidade de implantar coleta de culturas de vigilância, de acordo com o perfil epidemiológico da instituição.
- Enfatizar as medidas gerais de prevenção de IRAS no manuseio de dispositivos invasivos ([Manual de Orientações para Prevenção de Infecção Primária de Corrente Sanguínea e Trato Respiratório](#)).
- Enfatizar as medidas gerais de higiene do ambiente ([Segurança do paciente em serviços de saúde: Limpeza e Desinfecção de Superfícies](#)).
- Aplicar, durante o transporte intra-institucional e inter-institucional, as medidas de precauções de contato em adição às precauções-padrão para os profissionais que entram em contato direto com o paciente, incluindo o reforço nas medidas de higiene do ambiente.
- Comunicar, no caso de transferência intra-institucional e inter-institucional, se o paciente é infectado ou colonizado por microrganismos multirresistentes.

- Não se recomenda a interrupção da assistência em serviços de saúde como medida de controle de microrganismos multirresistentes. Medidas sanitárias que conduzam a interrupção da assistência em serviços de saúde devem ser avaliadas criteriosamente em conjunto com as autoridades locais e entre os níveis de gestão do sistema de saúde.

Secretarias de Saúde Municipais, Estaduais e Distrito Federal

- Reforçar, de acordo com as determinações da [Portaria 2.616 de 12 de maio de 1998](#), a atuação das coordenações de controle de IRAS de modo a oferecer apoio técnico aos serviços de saúde com o objetivo de prevenir e controlar as IRAS e a seleção e disseminação de microrganismos multirresistentes.

5. DIRETRIZES PARA A AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA E DETECÇÃO DE ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS

Em laboratórios de microbiologia clínica no Brasil, os critérios a serem utilizados como base para interpretação dos testes de sensibilidade para Enterobacteriaceae deverão ser aqueles contidos no documento M100-S20 do [Clinical and Laboratory Standards Institute \(CLSI\)](#) publicado em janeiro de 2010, com as seguintes modificações:

Antimicrobiano	Sensível (µg/mL)	Intermediário (µg/mL)	Resistente (µg/mL)	Potência do Disco (µg)	Sensível (mm)	Intermediário (mm)	Resistente (mm)
Cefepima ^a	≤ 1	2 – 4	≥ 8	30	≥ 24	21 - 23	≤ 20
Ceftazidima ^{a,b}	≤ 1	2 – 4	≥ 8	-	-	-	-
Aztreonam ^a	≤ 1	2 – 4	≥ 8	30	27	24 - 26	23
Ertapenem ^a	≤ 0,5	1	≥ 2	10	≥ 25	22 - 24	≤ 21
Imipenem ^c	≤ 1	2	≥ 4	10	≥ 23	20 - 22	≤ 19
Meropenem ^c	≤ 1	2	≥ 4	10	≥ 23	20 - 22	≤ 19
Colistina ou Polimixina B ^a	≤ 2	-	≥ 4	-	-	-	-
Tigeciclina ^a	≤ 1	2	≥ 4	15	≥ 18	15 - 17	≤ 14

a. Pontos de corte preconizados pelo *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

b. Não há critérios interpretativos para o método Kirby-Bauer segundo o EUCAST, para discos de ceftazidima com potência de 30 µg.

c. Pontos de corte preconizados pelo CLSI.

Nota: Sempre que forem utilizados os critérios interpretativos preconizados nesta tabela, incluir a seguinte nota no resultado: “Para a interpretação dos testes de sensibilidade foram utilizados os critérios preconizados na nota técnica da ANVISA Nº. 01/2010”.

5.1. Recomendações Gerais

- Ao realizar o teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) de enterobactérias isoladas de pacientes hospitalizados, o laboratório de microbiologia deverá compulsoriamente testar imipenem e meropenem. A resistência ou sensibilidade intermediária ao ertapenem não deverão mais ser utilizadas para a triagem de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases. No Brasil, um elevado número de amostras de *K. pneumoniae* produtoras de cefotaximases apresentam simultaneamente perda de porinas, e conseqüentemente são falsamente detectadas como produtoras de carbapenemases.
- Os resultados dos testes de sensibilidade aos carbapenêmicos devem ser liberados de acordo com os critérios interpretativos descritos acima, sem alteração das categorias.
- Ao liberar os resultados de amostras não sensíveis a imipenem ou a meropenem, incluir no laudo a seguinte nota: Enterobactéria possivelmente produtora de carbapenemase (KPC, IMP dentre outras). Os laboratórios que não possuem capacidade instalada para comprovação molecular do mecanismo de resistência ou tipagem de microrganismos deverão encaminhar as amostras suspeitas da produção de carbapenemase prontamente aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN). Enviar cultura pura, crescida em ágar nutriente ou TSA, em microtubo de tampa rosqueada ou equivalente. Os usuários de sistemas de automação deverão verificar a possibilidade de adequação do sistema aos critérios interpretativos definidos deste documento. Na impossibilidade de adequação, o laboratório deverá realizar, de modo suplementar, o TSA aos carbapenêmicos por disco difusão ou método dilucional não automatizado (microdiluição em caldo, diluição em ágar ou gradiente em ágar).
- O laboratório de microbiologia deverá notificar o serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH) prontamente sobre a detecção de amostras suspeitas de serem produtoras de carbapenemases.
- Considerando as dificuldades no tratamento das infecções por enterobactérias não sensíveis aos carbapenêmicos, recomenda-se a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) para tigeciclina, polimixina B ou colistina por método dilucional não automatizado. A continuidade do tratamento com polimixina B ou colistina deve ser subsidiada pela confirmação da sensibilidade por determinação da CIM.
- Não há critérios interpretativos para o método de Kirby-Bauer, segundo o EUCAST, para discos de ceftazidima com potência de 30 µg. Portanto, o seu uso clínico deve ser subsidiado pela avaliação da sensibilidade por determinação da CIM.

5.2. Culturas de Vigilância para Detecção de Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases

As culturas de vigilância, quando epidemiologicamente indicadas, deverão ser realizadas conforme detalhado seguir:

- a. Amostra: swab retal ou fezes
- b. Meio de transporte: Cary-Blair ou Amies
- c. Processamento:
 - i. Adicionar um disco meropenem (10 µg) em um tubo contendo 5 mL de TSB;
 - ii. Introduzir o swab no caldo, homogeneizar, retirar e descartá-lo;
 - iii. Incubar a cultura (caldo TSB) por 16-18h a 35±2°C;
 - iv. Homogeneizar e repicar, por esgotamento, a suspensão em uma placa de ágar MacConkey. Aplicar sobre a superfície do ágar um disco de imipenem (10 µg) e outro de meropenem (10 µg);
 - v. Incubar a placa por 16-18h a 35±2°C;
 - vi. Selecionar a colônia mais próxima de um dos discos;
 - vii. A colônia selecionada deve ser identificada bioquimicamente e testada por disco difusão conforme critérios acima;
 - viii. cc Controle de qualidade: A performance do caldo contendo meropenem deve ser comprovada semanalmente e a cada novo lote de caldo TSB ou disco de meropenem, utilizando-se as cepas *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 (produtora de KPC) e ATCC BAA-1706 (não produtora de KPC) ou cepas produtora de KPC ou não produtoras de KPC em processo de depósito no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).
 - ix. A cultura deve ser reportada: positiva para enterobactéria resistente a carbapenêmico (possível produtora de KPC, IMP dentre outras). O resultado deve ser prontamente comunicado ao SCIH para a imediata instituição das medidas de controle.
 - x. A necessidade de armazenamento da amostra de enterobactéria deve ser discutida com o SCIH.

5.3. Outras Carbapenemases Emergentes

Devido ao relato da disseminação de cepas de enterobactérias produtoras de outras carbapenemases em diversos países, a exemplo daquelas dos tipos NDM ou VIM, recomenda-se a implementação de medidas de precauções de contato para pacientes admitidos em hospitais brasileiros, oriundos de instituições hospitalares no exterior, ou que tenham sido recentemente hospitalizados no exterior. Coletar amostra de swab retal para cultura de vigilância e manter as medidas de precaução de contato até que seja afastada a hipótese de colonização ou infecção por enterobactéria resistente a carbapenêmicos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Nacionais de Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Trato Respiratório, Outubro 2009, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Nacionais de Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Trato Urinário, Setembro 2009, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Nacionais de Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Sítio Cirúrgico, Setembro 2009, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Nacionais de Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Corrente Sanguínea, Dezembro 2009, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Nacionais de Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Neonatologia, 2 versão, Setembro 2010, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manuais de Orientação para Prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Trato Respiratório, Outubro 2009, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manuais de Orientação para Prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Corrente Sanguínea, Setembro 2010, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual dos Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, Setembro 2010, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 50 de 21 de fevereiro de 2002.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies, Setembro 2010, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/servicosdesaude>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 9.431, 06 de janeiro de 1997. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do País.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.616 de 12 de maio de 1998.
- Brasil. [Portaria nº 961, de 16 de julho de 2010](#). Dispõe sobre instituir Grupo de Trabalho para Propor ações relativas ao seguimento de surtos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).
- Brasil. Portaria nº. 629, de 8 de junho de 2009. Institui a Comissão de Assessoria Técnica em Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (CATREM) com o objetivo de assessorar a Diretoria Colegiada da ANVISA e o CURAREM na elaboração de normas e medidas para o monitoramento, controle e prevenção da resistência microbiana em serviços de saúde no Brasil.

- Centers for Disease Prevention and Control (CDC). Laboratory Protocol for Detection of Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing, *Klebsiella* spp. and *E. coli* from Rectal Swabs. Acesso livre: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/Klebsiella_or_Ecoli.pdf. Acessado em 22/10/10.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement, M100-S20. Wayne (PA): CLSI; 2010.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement; Update M100-S20-U. Wayne (PA): CLSI; 2010.
- Jane D. Siegel, MD; Emily Rhinehart, RN MPH CIC; Marguerite Jackson, PhD; Linda Chiarello, RN MS; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006, disponível em <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>
- Pittet D et al. Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene. Lancet 2000; 356:1307-12.
- Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:381-386.
- Prefeitura do Município de São Paulo, Secretaria Municipal da Saúde Coordenação de Vigilância em Saúde – COVISA, Gerência do Centro de Controle e Prevenção de Doenças. Informe Técnico XXXVII, outubro de 2010, disponível em http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/informe_tecnicoxxxviiimicroorganismosmultiresistentes_1287610209.pdf
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. Acesso livre: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.1.pdf. Acessado em 22/10/10.
- World Health Organization (WHO). Who Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Switzerland: 2001. disponível em http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Recommendations/en/index.html [acesso em 22/10/2010]