



**Agência Nacional de
Vigilância Sanitária**

COMUNICADO DE RISCO Nº 002/2013 - GVIMS/GGTES-ANVISA

Atualização do Comunicado de Risco nº 001/2013 - GVIMS/GGTES-Anvisa, que trata da Circulação de micro-organismos com mecanismo de resistência denominado "*New Delhi Metalobetalactamase*" ou NDM no Brasil.

29 de abril de 2013



**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA
SANITÁRIA**

Diretor-Presidente

Dirceu Brás Aparecido Barbano

Diretores

Jaime César de Moura Oliveira

José Agenor Álvares da Silva

Adjuntos de Diretor

Doriane Patrícia Ferraz de Souza

Luiz Roberto da Silva Klassmann

Luciana Shimizu Takara

Neilton Araújo de Oliveira

Chefe de Gabinete

Vera Maria Borralho Bacelar

Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde - GGTES

Diana Carmem Almeida Nunes de Oliveira

Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS/GGTES

Magda Machado de Miranda Costa

Equipe técnica:

André Anderson Carvalho

Ana Clara Bello

Fabiana Cristina Sousa

Heiko Thereza Santana

Helen Norat Siqueira

Suzie Marie Gomes

Comunicado de Risco nº 002/2013

Atualização do Comunicado de Risco nº 001/2013 - GVIMS/GGTES-Anvisa, que trata da Circulação de micro-organismos com mecanismo de resistência denominado "*New Delhi Metalobetalactamase*" ou NDM no Brasil.

Problema

As carbapenemase são enzimas produzidas pelas bactérias Gram negativas, que têm a capacidade de inativar os carbapenêmicos reduzindo, dessa forma, o arsenal terapêutico para o tratamento das infecções.

Existem duas famílias de carbapenemase, as betalactamases (tipo KPC) e as metalobetalactamases (tipo NDM, VIM e IMP), sendo que ambas inativam os antibióticos.

Antecedentes

Desde 2010, a Anvisa/MS vem alertando profissionais e gestores de saúde sobre a circulação de patógenos com o mecanismo de resistência *bla_{NDMI}* no mundo e de casos confirmados nos países fronteiriços.

Os primeiros casos com suspeita de ocorrência deste mecanismo de resistência no país foi comunicados à Anvisa/MS pela CCIH do hospital público, localizado em Porto Alegre/RS, em 01 de abril de 2013 e ratificados pela Secretaria Estadual de Saúde (SES/RS).

As amostras pertencentes ao complexo *Enterobacter cloacae* e *Providencia rettigeri* positivos do gene *bla_{NDMI}* (New Delhi metallo-β-lactamase), foram identificadas pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN/RS) e o Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar (LAPIH/IOC-Fiocruz), por PCR multiplex e sequenciamento.

Em 03 de abril de 2013, foi emitido o "**Comunicado de Risco nº 01/2013**", restrito às Comissões de Controle de Infecção Hospital (CCIH) e Coordenações Estaduais de Controle de Infecção (CECIH), que confirmava a identificação do mecanismo de resistência no Brasil e informava as principais medidas de prevenção e controle adotadas até então.

No dia seguinte foi realizada reunião entre a Anvisa e a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, quando foi formada uma equipe de investigação para apoiar as apurações, que se juntou aos profissionais do município do Porto Alegre, do estado do Rio Grande do Sul, do Laboratório Central de Saúde Pública, da Gerência de Risco e da CCIH do serviço de saúde.

Entre as diversas medidas, foi realizada a busca ativa de contatos dos pacientes casos, levantamento do perfil de sensibilidade das enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos em todos os laboratórios de microbiologia do Estado (em andamento), criteriosa avaliação do processo de fracionamento, diluição e distribuição dos saneantes utilizados para limpeza de superfícies do Hospital, bem como dos processos de trabalho estabelecidos para limpeza concorrente e terminal e dos

protocolos de uso de antimicrobianos. Foram ainda coletadas amostras ambientais e encaminhadas para o Lacen/RS para exame.

Em 17 de abril de 2013, a Câmara Técnica de Monitoramento da Resistência Microbiana (Catrem) elaborou a **Nota Técnica nº 01/2013** que estabelece, entre outras medidas, orientações sobre a terapêutica, à determinação do perfil de sensibilidade e os critérios interpretativos para avaliação da sensibilidade de enterobactérias e determinação de Concentração Inibitória Mínima (CIM), além da detecção laboratorial.

Dados gerais dos casos

Os dados levantados até o momento mostram que três pacientes foram colonizados e um infectado por micro-organismos com o gene *bla_{NDMI}*. São três pacientes (75%) com o complexo *Enterobacter cloacae* e um (25%) por *Providencia rettgeri*.

A mediana de idade dos pacientes é de 67 anos (50 a 73 anos), portadores de doenças de base graves e comorbidades, três ex-fumantes e um fumante. Um caso teve histórico de internações prévias em outros hospitais, dois casos faziam acompanhamento médico e um caso teve consulta médica em agosto de 2012. Os pacientes estiveram internados no mesmo hospital público de Porto Alegre entre agosto de 2012 até o presente momento. Um paciente recebeu alta hospitalar, um foi a óbito em janeiro de 2013 e outros dois internados continuam internados na UTI.

Histórico do uso de antimicrobianos pelos casos

Caso 1. Internou em 01/09/2012, óbito em 09/01/13. *Diabetes mellitus* tipo 1, Obesidade, Hipertensão Arterial, Cardiopatia. Início da antibioticoterapia em 07/09/12, Amoxicilina/clavulanato (11 a 13/09), vancomicina (13 a 17/09; 30/12 a 09/01/13), piperacilina+tazobactam (07 a 11/09; 29 a 30/12), meropenem (13 a 17/09; 30/12 a 09/01/13), Polimixina B (17 a 31/10; 30/12 a 09/01/13), ampicacina (13 a 17/09). Swab retal coletado em 24/09/2012. *Enterobacter cloacae*.

Caso 2. Internou em 18/01/13, alta em 25/01/13. *Diabetes mellitus* tipo 1. Antes da internação no hospital em que foram encontrados os casos, passou por outras duas unidades de saúde, uma em Unidade de Pronto Atendimento da capital e outra em Canoas/RS. Iniciou antibioticoterapia em 17/01/13 com Ciprofloxacino (17 a 24/01/2013), Clindamicina (17 a 18/01/2013). Fragmento de tendão coletado em 23/01/2013. *Providencia rettgeri*.

Caso 3. Internou em 28/01/13, permanece na UTI. HIV e Bronquite Crônica. Iniciou antibioticoterapia em 31/01/13 com vancomicina (14 a 22/02, 14 a 25/04), piperacilina+tazobactam (18 a 24/02), Gentamicina (29/01 a 09/02/2013), ampicilina (23/02 a 03/03), meropenem (10 a 19/02, 20 a 28/03, 29 a 08/04), Polimixina B (22/02 a 07/03/2013, 11 a 24/04), tigeciclina (23/02 a 9/03). Swab retal coletado em 11/03/2013. *Enterobacter cloacae*.

Caso 4. Internou em 26/02/2013, permanece na UTI. Neoplasia maligna do intestino delgado, retroperitônio, peritônio e de colón. Iniciou antibioticoterapia em 26/02/13 com Amoxicilina/clavulanato, Azitomicina e oxacilina (26 a 28/02), vancomicina (14 a 16/03, 21 a 24/03), piperacilina+tazobactam (20 a 25/03), cefepime (21 a 27/03) e ampicilina+sulbactam (11 a 24/04). Swab retal coletado

em 14/03/2013. *Enterobacter cloacae*.

Procedimentos invasivos

Todos os pacientes entraram no hospital pelo serviço de Emergência e, em algum momento da internação, foram submetidos a procedimentos cirúrgicos. Os casos 1, 3 e 4 foram submetidos à intubação orotraqueal, Ventilação Mecânica, Cateter Venoso Central, Sonda Vesical de Demora, Sonda Nasogástrica, Traqueostomia, Fístula Arteriovenosa.

O paciente em alta, juntamente com seus familiares, está sendo acompanhado pela Vigilância Epidemiológica do Município de residência, enquanto os dois pacientes internados estão em isolamento e sob monitoramento das equipes de saúde do hospital.

Foi realizada a busca ativa de contatos, na qual foram identificados 702 pacientes que estiveram hospitalizados no mesmo período e ambiente dos casos positivos para o gene bla_{NDM-1}. Do total, 70 (10%) estavam colonizados ou infectados por microorganismos resistentes aos carbapenêmicos, sendo 70% (49/70) KPC (*Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase) positivos e 30% (21/70) KPC negativos.

A distribuição dos agentes envolvidos nas infecções/colonizações no período e ambiente dos casos positivos para NDM-1 foram as seguintes:

- *Enterobacter spp* 17,1% (12);
- *Klebsiella spp* 75,7% (53);
- *Serratia spp* 3% (2);
- *Pseudomonas spp*, *Proteus mirabilis* e *E. coli* com 1,4% (1) cada.

Fonte: Equipe de Investigação de campo

As investigações também mostram a evolução dos contatos. Verificou-se que 49% (34) foram a óbito, 26% (18) continuam hospitalizados e 26% (18) receberam alta hospitalar.

Dados gerais de condições ambientais

Além do uso de agentes antimicrobianos, outras condições que predisõem ao desenvolvimento da resistência microbiana foram detectadas pela equipe de investigação e pela Coordenação Estadual de Controle de Infecção.

O processo e os funcionários envolvidos na limpeza e desinfecção de superfícies do hospital são terceirizados e, apesar dos procedimentos escritos, foram identificadas importantes falhas nos processos de trabalho e no treinamento desses colaboradores.

- O serviço de saúde/empresa terceirizada não apresentou registro de calibração, comprovação da manutenção preventiva ou corretiva das bombas automáticas de diluição do saneante que garantam a concentração recomendada pelo fabricante;
- A bomba automática de diluição do saneante não possui registro de velocidade do fluxo do produto desinfetante e da água, o tempo ou volume envasado;
- Não foi informada a quantidade do produto que deve ser utilizada por m² de superfície - rendimento do produto - para verificação da adequabilidade do

suprimento à instituição;

- A água utilizada nas bombas era retirada de uma torneira e não era realizado controle de qualidade da água usada nesse preparo;
- Não há rastreabilidade dos produtos de limpeza e desinfecção de superfícies, ausência de registro do número de lote do insumo utilizado, data de fabricação, data do fracionamento/diluição, data de validade, condições de armazenamento, responsável pela diluição ou alertas de toxicidade ou controle de qualidade do produto diluído;
- Foram realizadas coletas das amostras da água utilizada para a diluição e do produto original e diluído para análise físico-química e microbiológica;

Fonte: Núcleo de Vigilância de Estabelecimentos, Divisão de Vigilância Sanitária do Centro Estadual de Vigilância em Saúde (DVS/CEVS-RS) - Relatório Técnico de Inspeção de 17 a 19 de abril de 2013.

Outras medidas implementadas

Além da adoção das medidas descritas no **Comunicado de Risco nº 01/2013** e na **Nota Técnica nº 01/2013**, foram implementadas outras ações para a contenção da disseminação do agente.

Em reunião realizada em 16 de abril de 2013, no gabinete da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, na qual participou o secretário de saúde do município, representantes do hospital, incluindo a direção e a CCIH, e representantes do Estado, acordou-se:

- Interdição parcial da UTI do hospital para novas internações com o propósito de possibilitar a limpeza terminal de todo o ambiente, que somente será liberada para reinternações após a aprovação da CCIH;
- Ficou a cargo da SMS de Saúde de Porto Alegre garantir o suporte aos pacientes, com o redirecionamento das novas internações para os leitos de UTI em outros serviços, como retaguarda;
- A regulação da Rede de Urgência e Emergência da SMS/PoA articulará com a rede Serviço de Atendimento Médico de Urgência (SAMU) para evitar que o transporte seja meio de disseminação/propagação de agentes com mecanismo de resistência entre os serviços de saúde;
- O hospital designou equipes de profissionais, instrumentais e equipamentos exclusivos para os pacientes colonizados pelo agente e reforçou as medidas de higienização das mãos;
- Reavaliação dos processos de trabalho, incluindo os protocolos de uso de antimicrobianos, da qualidade do saneante adotado e o processo de limpeza concorrente e terminal.

Está sendo consolidado o mapa do perfil de sensibilidade dos agentes produtores de carbapenemase, a partir dos resultados liberados pelo Lacen/RS e Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/DEVEP/SVS-MS) e pelos laboratórios de microbiologia, do estado do Rio Grande do Sul.

Ainda não foram liberados os resultados das análises ambientais, que vem sendo realizadas pelo Lacen/RS, ou do estudo plasmidial, coordenado pela LAPIH/IOC-Fiocruz.

A Anvisa/MS orienta a CCIH, a Farmácia Hospitalar, a Gerência de Risco e os demais profissionais envolvidos com os processos de qualidade em serviços de saúde, a criteriosa revisão dos processos de limpeza e desinfecção de superfície dos hospitais, seguindo o Manual *Segurança do Paciente: Limpeza e Desinfecção de Superfícies (2012)*.

Em 25 de abril de 2013, optou-se pelo aprofundamento das investigações e pela realização de estudos epidemiológicos analíticos.

Brasília, 29 de abril de 2013.