



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública

NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 309/2025-CGLAB/SVSA/MS, BRCAST E ANVISA

1. ASSUNTO

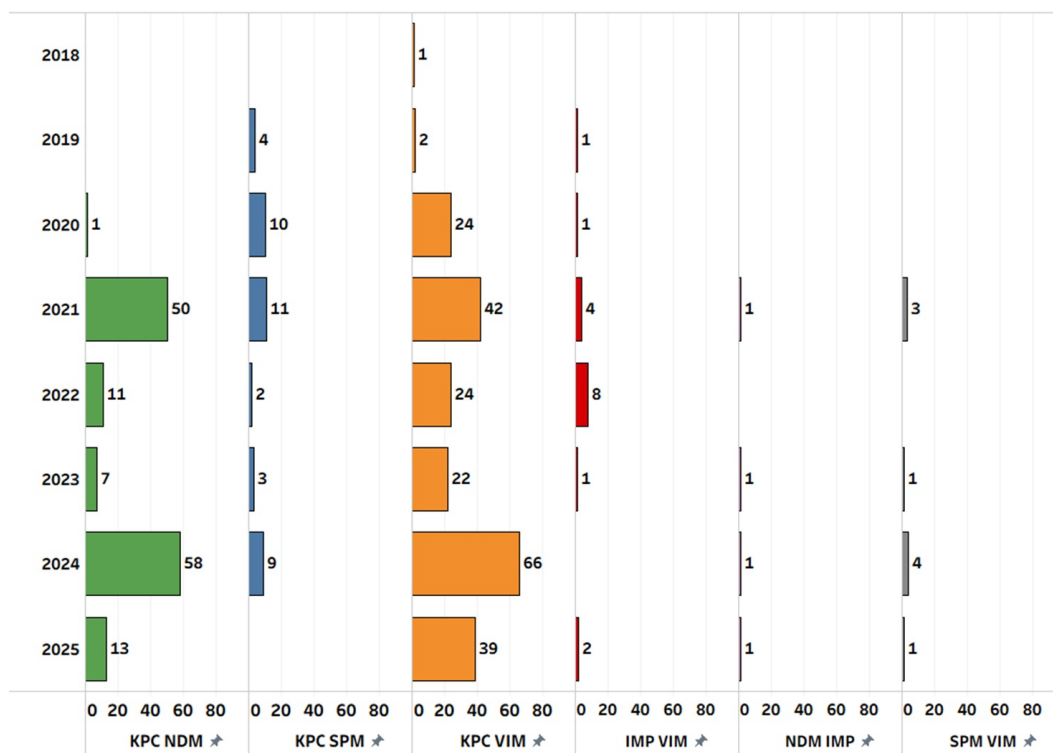
1.1. Nota Técnica Conjunta nº 309/2025 da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/SVSA/MS), Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade (BrCAST) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que dispõe de informações sobre o aumento da detecção de isolados de *Pseudomonas aeruginosa* com coprodução de carbapenemases dos tipos serino- β -lactamases e metalo- β -lactamases, bem como a emergência de outros patógenos com múltiplos mecanismos de resistência a carbapenêmicos, em diferentes regiões do país.

2. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* COM DUPLA PRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES

2.1. A CGLAB tem observado nos últimos anos um incremento preocupante na detecção de *P. aeruginosa* coproduzindo carbapenemases dos tipos KPC e VIM. Recentemente, o Paraná emitiu uma Nota de Alerta DAV nº 03/2025¹ sobre o caso; entretanto, é importante destacar que esse perfil de coprodução também tem sido notado em anos anteriores em outras regiões do Brasil, como a Bahia, Ceará, Minas Gerais, Paraíba, Rio Grande do Norte, Santa Catarina, São Paulo e, mais recentemente, no Distrito Federal. Esses dados também podem ser visualizados na Plataforma digital CABGen: Genômica Bacteriana Aplicada à Clínica (<https://cabgen.fiocruz.br/pt/dashboard>), disponibilizada pelo Laboratório de Referência Nacional, o Laboratório de Bacteriologia Aplicada à Saúde Única e Resistência Antimicrobiana (LabSUR/LAPIH) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz). A vigilância da Resistência aos Antimicrobianos (RAM) é fundamental para a saúde pública, diante do aumento da ocorrência e da disseminação da resistência aos fármacos atualmente disponíveis²⁻⁴.

2.2. Uma recente revisão ampla sobre a produção de carbapenemases no Brasil^{5,6} destaca a complexidade e os desafios no manejo de infecções causadas por patógenos com esse perfil de resistência, enfatizando a relevância da vigilância contínua no Brasil. O estudo também aponta a persistência da KPC-2 como a carbapenemase mais prevalente em *P. aeruginosa* no país. A Nota Técnica Nº74/2022 - CGLAB/DAEVS/SVS/MS⁷, que abordou a circulação de bacilos gram-negativos produtores da metalo- β -lactamase "New Delhi" (NDM) e coprodutores de enzimas relacionadas à resistência aos carbapenêmicos (KPC e NDM), já sinalizava a preocupação com a disseminação de múltiplos mecanismos de resistência. No Gráfico 1, são apresentados dados nacionais sobre a detecção de duplas carbapenemases em *P. aeruginosa* ao longo dos anos, com identificação em 14 estados e no Distrito Federal, evidenciando a relevância da vigilância epidemiológica desse microrganismo.

Gráfico 1 - Número de cepas de *P. aeruginosa* com detecção de duplas carbapenemases no Brasil, por ano.



Legenda: Cada coluna representa uma combinação de carbapenemases, que são identificadas por suas siglas: KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM - New Delhi Metallo- β -lactamase; SPM - São Paulo metalo- β -lactamase; VIM - Verona integron-encoded metallo- β -lactamase; IMP - Imipenemase do tipo metalo- β -lactamase.

Fonte: Elaborado pelo Núcleo de Análise e Informação da CGLAB com base em dados do GAL Nacional (jan/2018-jun/2025).

2.3. Os dados do Gráfico 1 referem-se ao período de janeiro de 2018 a junho de 2025. Com base nessas informações, destaca-se, a seguir, a distribuição da detecção de duplas carbapenemases em *P. aeruginosa* por unidade federativa:

- I - KPC e VIM: Dentre o total de 220 detecções, a Bahia foi o estado com a maior ocorrência, representando aproximadamente 73,64%, seguido do Paraná com cerca de 19,09%.
- II - KPC e NDM: Do total de 140 detecções, Minas Gerais se destacou com aproximadamente 57,14% dos casos. O Paraná e Santa Catarina vêm em seguida, com 26,43% e 12,86% respectivamente.
- III - IMP e VIM: Das 17 detecções identificadas, a Bahia foi responsável por 70,59% dos casos. Santa Catarina teve 17,65% e Rio de Janeiro e Rondônia completaram a lista com 5,88% cada.
- IV - KPC e SPM: Das 39 detecções registradas, a Bahia concentrou a maior parte dos casos, com 82,1% de ocorrências. O estado de Minas Gerais apresentou 12,8% de detecções, enquanto o Acre contabilizou 5,1%.
- V - NDM e IMP: As 4 detecções desta dupla foram registradas exclusivamente em Santa Catarina, que, portanto, detém 100% dos casos.
- VI - SPM e VIM: Do total de 9 detecções, a Bahia liderou com 55,56%, seguida por Minas Gerais com 33,33% e Santa Catarina com 11,11%.

3. DETECÇÃO LABORATORIAL DE CARBAPENEMASES EM *P. AERUGINOSA*

3.1. A vigilância laboratorial desempenha um papel essencial na detecção e na caracterização da RAM, incluindo a identificação de carbapenemases em isolados de *P. aeruginosa*. Com a introdução de novos antimicrobianos, especialmente ceftolozane-tazobactam (CT), ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI), e mais recentemente imipenem-relebactam (I-R) e meropenem-vaborbactam (MVB), esses testes tornaram-se fundamentais para a definição da terapêutica antimicrobiana mais adequada. Portanto, é importante o laboratório realizar os testes adequados ou encaminhar para o Laboratório de Referência Regional.

3.2. Segundo dados atuais do BR-GLASS 2024, obtidos de 19 hospitais sentinelas do Brasil, contendo mais de 16.000 isolados clínicos hospitalares, cerca de 30% das *P. aeruginosa* isoladas em infecções de pacientes hospitalizados apresentavam resistência aos carbapenêmicos. Destas, 30% produziam carbapenemases isoladas ou, mais raramente, duplas carbapenemases. Quando a resistência ocorre por alteração de porina ou efluxo, tanto o CAZ-AVI quanto o CT, bem como outros beta-lactâmicos com novos inibidores de beta-lactamases podem ser utilizados. Entretanto, quando a *P. aeruginosa* é produtora de serino carbapenemases (ex.: KPC), o uso de CT não é recomendado, restando como opção terapêutica o CAZ-AVI ou I-R, entre outras novas drogas.

3.3. Em isolados produtores de metalo-β-lactamases, nenhum dos antimicrobianos citados acima pode ser utilizado como monoterapia. Entretanto, as recomendações nacionais indicam a associação de CAZ-AVI em sinergismo com aztreonam, ou aztreonam-avibactam (ATM-AVI), ou cefiderocol, para Enterobacterales.

3.4. O principal problema da coprodução de KPC + metalo-β-lactamases em *P. aeruginosa* é que esse sinergismo entre CAZ-AVI e aztreonam pode ser prejudicado, devido aos outros mecanismos de resistência, relativamente comuns nestas espécies. Deste modo, devido ao surgimento e à detecção desse genótipo em hospitais brasileiros, a detecção e caracterização das carbapenemases pelos laboratórios de microbiologia, bem como a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de drogas como ATM-AVI passa a ser essencial.

3.5. Portanto, a detecção e caracterização de carbapenemases em *P. aeruginosa* são fundamentais para orientar a conduta terapêutica adequada, guiar medidas de controle de infecção hospitalar, auxiliar na vigilância epidemiológica, monitorar a disseminação de genes de resistência e evitar tratamentos ineficazes.

3.6. Dentre os principais testes de detecção e caracterização de carbapenemases destacam-se o Carba NP, Blue Carba/Blue Carba NP, Teste de Sinergismo com EDTA ou ácido dipicolínico, mCIM e eCIM, testes imunocromatográficos e testes moleculares. Entretanto, nem todos detectam coprodução de carbapenemases. Na Tabela 1, pode ser observado o desempenho de cada teste para detecção de dupla produção de carbapenemases em *P. aeruginosa*.

Tabela 1 - Desempenho laboratorial dos principais métodos para detecção de carbapenemases e dupla carbapenemases em *P. aeruginosa*.

Método/ Desempenho	Disco combinado	Carba NP	Blue Carba Plus	mCIM/eCIM	Carbapenembac	MALDI- TOF	ICT	RT-PCR
TRF	-4	+2	+2	-4	+2	+2	+4	+3
TMA	+2	+3	+1	-2 / -2	+2	0	+4	+2
Custo	+2	0 / -3	+2	+3	+3	+2	-4	+4
Especificidade	-4	0	+2	0/-4	+2	+2	+4	+4
Sensibilidade	+3	+3	+4	+3/+3	+2	+4	+3	+4
Coprodução	+3	0	+4	0	0	0	+4	+4
Pronto para uso	-1	-1 / +1	-2	0 / -1	-1	+1	+4	-1
Leitura	+2	-1 / +1	+3	+3	+3	+4	+3	+4
Equipamento	+4	+4	+4	+4	+4	-4	+4	-1
TOTAL	+7	+10 / +11	+20	+7/ +2	+17	+11	+26	+23

Legenda: Os valores foram atribuídos pelos usuários especialistas nos testes avaliados, para cada método/variável, oscilando em uma faixa de -4 (teste com pior desempenho) a +4 (teste com melhor desempenho). Quando "0", o desempenho é neutro e o sinal "/" representa variação entre diferentes versões do teste. Os testes em que o valor total apresentou

melhores desempenhos estão destacados em verde.

Crêterios avaliados: TRF (Tempo Necessário para obter resultado final) - tempo necessário para obter o resultado final; TMA - tempo de manipulação ativa do técnico; Custo - custo estimado do método; Especificidade - capacidade de evitar resultados falso-positivos; Sensibilidade - capacidade de detectar verdadeiros positivos; Coprodução - capacidade de detectar múltiplas carbapenemases simultaneamente; Pronto para uso - necessidade de preparo antes do uso; Leitura - facilidade de interpretação dos resultados; Equipamento - necessidade de equipamento específico.

Métodos avaliados: Disco combinado - Teste de sinergismo com discos impregnados com inibidores; CarbaNP e Rapidec - Testes bioquímicos para detecção rápida; Blue Carba Plus: Teste de Blue Carba modificado; mCIM/eCIM - testes de inibição com meropenem e EDTA; Carbapenembac - teste bioquímico baseado na degradação de um agente carbapenêmico impregnado em fita; MALDI-TOF - espectrometria de massa para detecção de carbapenemase; ICT (imunocromatografia) - testes imunológicos rápidos; RT-PCR - detecção molecular por PCR em tempo real.

Fonte: M. Pillonetto. Alerta DAV 03/2025 (SESA-PR) - Dupla produção de carbapenemase em *P. aeruginosa* - Detecção laboratorial de carbapenemase. Curitiba, 08 de julho de 2025. Disponível em: <https://www.youtube.com/live/Xzd0052z68U>

4. DETECÇÃO DE COPRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES EM *P. AERUGINOSA*

4.1. A detecção laboratorial de coprodução de carbapenemases apresenta desafios relevantes, devido à limitações associadas aos testes fenotípicos, tanto em sua capacidade de detectar múltiplas enzimas, quanto na complexidade de interpretação dos resultados. A maior limitação consiste na distinção entre os mecanismos de resistência das enzimas serino-carbapenemases e metalo- -lactamases, em que os testes fenotípicos podem mascarar um ou outro. Essa dificuldade compromete a acurácia dos resultados e, sobretudo, impacta negativamente na escolha terapêutica, nas medidas de prevenção e na disseminação da resistência.

4.2. O próprio Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (TSA), quando projetado de forma inteligente, é uma ferramenta de triagem econ mica. A análise dos padrões de suscetibilidade aos novos Beta Lactâmicos (BL) e Inibidor de Beta lactamase (BLI), guiada pelos princípios do BrCAST/EUCAST, embora designados para Enterobacterales, pode fornecer uma identificação presuntiva muito antes da conclusão dos testes confirmat rios^{8,9}. Os padrões de resultados dos novos agentes podem fornecer uma classificação mais rápida do que os testes fenotípicos tradicionais, especialmente para coprodutores.

- 4.3. Pistas Fenotípicas Chave (Tabela 2)⁸:
- I - Produtor de KPC: Resistência aos carbapenêmicos, mas suscetibilidade   CZA-AVI, MVB e I-R.
 - II - Produtor de MBL: Resistência aos carbapenêmicos e a todos os BL/BLIs de serina (CZA-AVI, MVB, I-R). A suscetibilidade ao aztreonam (na ausência de produção de outros mecanismos como ESBL/AmpC coproduzidos) e ao ATM-AVI é a marca registrada.
 - III - Produtor de OXA-48: Frequentemente resistência de alto nível ao ertapen m e   temocilina, mas pode apresentar CIMs intermediárias ou mesmo suscetíveis ao meropenem e imipenem. A assinatura clássica   suscetível   CZA-AVI, mas resistente ao MVB e I-R.
 - IV - Coprodutor de KPC + MBL: O fenótipo de "alerta vermelho". Resistente a todos os carbapenêmicos e a todos os BL/BLIs ativos contra serina (CZA-AVI, MVB, I-R). Os únicos agentes com probabilidade de serem ativos são o ATM-AVI, o cefiderocol e o cefepime-taniborbactam. A identificação desse fenótipo é da mais alta prioridade clínica, bem como a avaliação da sensibilidade ao aztreonam+avibactam, preferencialmente com determinação da CIM.

Tabela 2 - Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (TSA) frente a mecanismos de resistência como ferramenta de diagnóstico: Leitura Interpretativa⁸

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
Droga/ Resultado do TSA	MEC. NÃO ENZIMÁTICOS		SERINO � LACTAMASE			METALO � LACTAMASE	ASSOCIA��ES
	Alter��o de porina	Bomba de efluxo	ESBL	KPC	OXA48***	NDM/IMP/VIM/SPM	Coprodu��o (KPC + MBL)
Aztreonam	Sens�vel	Sens�vel	Resistente	Resistente	Resistente	Vari�vel**	Resistente
Ceftolozane- tazobactam	Sens�vel	Sens�vel	Vari�vel/R	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
Ceftazidima- avibactam	Sens�vel	Sens�vel	Sens�vel	Sens�vel	Sens�vel	Resistente	Resistente
Meropenem- Vaborbactam	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível	Resistente	Resistente	Resistente
Imipenem- Relebactam	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível	Resistente	Resistente	Resistente
Aztreonam- Avibactam* +	Sensível	Sensível	Variável**	Sensível	Sensível	Variável**	Variável**
Cefiderocol* +	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível
Cefepime- Taniborbactam* +	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível	Sensível

Legenda: Verde = Sensível, a droga é geralmente ativa contra o mecanismo indicado. Vermelho = Resistente, a droga não apresenta atividade contra o mecanismo indicado; Amarelo = Variável, a atividade da droga   variável ou incerta, podendo depender de fatores genéticos ou fenotípicos ainda não totalmente esclarecidos, deve ser interpretado com cautela, caso a caso. A droga pode apresentar atividade limitada ou condicional, pois a presença de outros mecanismos de resistência associados (ex.: AmpC, ESBL, coprodução etc.) pode interferir na eficácia.

Notas:

* Drogas não comercializadas no Brasil, mas com testes in vitro disponíveis.

** A atividade frente a cepas produtoras de MBL depende da ausência de outros mecanismos associados (como AmpC e/ou ESBL). Quando presentes, podem anular a ação da droga.

*** OXA-48 é muito rara no Brasil, mesmo em Enterobacterales, e ainda não descrita em *P. aeruginosa* no país.

+ Drogas de última linha, com amplo espectro contra múltiplos mecanismos de resistência. Interpretação semelhante  : Cefepime-Zidebactam, Cefiderocol-Xeruborbactam e Nacubactam (todas ainda indisponíveis no mercado nacional).

Fonte: M. Pillonetto. Alerta DAV 03/2025 (SESA-PR) - Dupla produção de carbapenemase em *P. aeruginosa* - Detecção laboratorial de carbapenemase. Curitiba, 08 de julho de 2025. Disponível em: <https://www.youtube.com/live/Xzd0052z68U>

4.4. Importância da identificação da coprodução:

- I - A presença de coprodução dificulta o tratamento, sendo necessário tratamentos mais complexos, envolvendo duas a três drogas, inviabilizando o uso de monoterapias em infecções mais graves;
- II - Pode não haver sinergismo terapêutico entre ceftazidima-avibactam e aztreonam nesses casos, já que a resistência ao aztreonam pode ser mantida. Torna-se essencial definir aqui o CIM para aztreonam+avibactam;
- III - Do ponto de vista epidemiológico e de controle de infecção, é essencial identificar precocemente pacientes infectados por cepas com esse perfil.

4.5. Qual vai ser o resultado dos testes fenotípicos e como faço a detecção no laboratório (Figura 1)?

- I - mCIM: o teste do mCIM será positivo, indicando produção de carbapenemase, sem diferenciar serino de metalo- β -lactamases;
- II - Blue Carba: o teste será positivo, mas não será possível diferenciar serino de metalo- β -lactamases;
- III - Carba NP: o teste será positivo, mas não será possível diferenciar serino de metalo- β -lactamases;
- IV - Carbapenembac®: o teste será positivo para serino e/ou metalo- β -lactamases;
- V - Disco combinado com EDTA: o teste será positivo para metalo- β -lactamases. Na presença de serino e metalo- β -lactamases concomitantemente, o resultado apresentado será um falso negativo para ambos, ou pode ser observado um duplo halo de inibição no resultado do disco com EDTA (Figura 2);
- VI - Disco combinado com ácido fenil-borônico (AFB): o teste será positivo para metalo- β -lactamases. Na presença de serino e metalo- β -lactamases concomitantemente, o resultado apresentado será um falso negativo para ambos, ou pode ser observado um duplo halo de inibição no resultado do disco com EDTA (Figura 2);
- VII - Imunocromatográfico: o teste será positivo para KPC+VIM ou KPC+NDM ou KPC+IMP ou NDM+VIM;
- VIII - Molecular: O teste será positivo para KPC+VIM ou KPC+NDM ou KPC+IMP ou NDM+VIM.

Obs.: O teste de eCIM não é recomendado pois frequentemente apresenta resultados falso negativos para dupla produção de serino e metalo- β -lactamases.

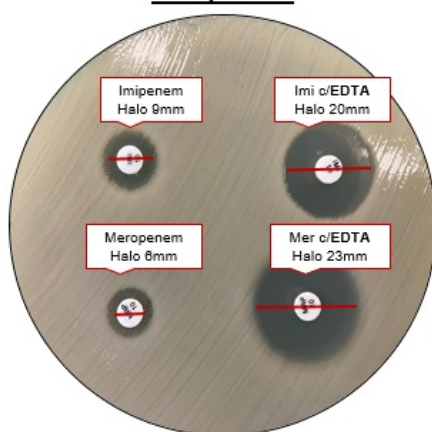
Figura 1 - Como suspeitar de produção de serino- β -lactamases + metalo- β -lactamases em *P. aeruginosa*⁸



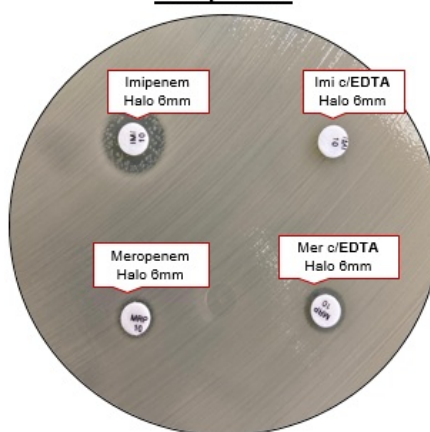
Fonte: M. Pillonetto. Alerta DAV 03/2025 (SESA-PR) - Dupla produção de carbapenemase em *P. aeruginosa* - Detecção laboratorial de carbapenemase. Curitiba, 08 de julho de 2025. Disponível em: <https://www.youtube.com/live/Xzd0052z68U>

Figura 2 - Resultados de produção de serino- β -lactamases e/ou metalo- β -lactamases em *P. aeruginosa* - Teste de Disco Combinado (EDTA)⁸

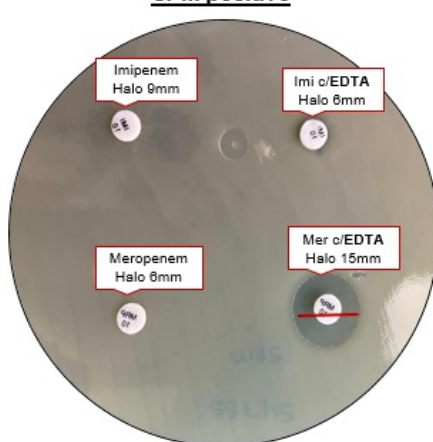
***Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA 2146**
NDM positivo



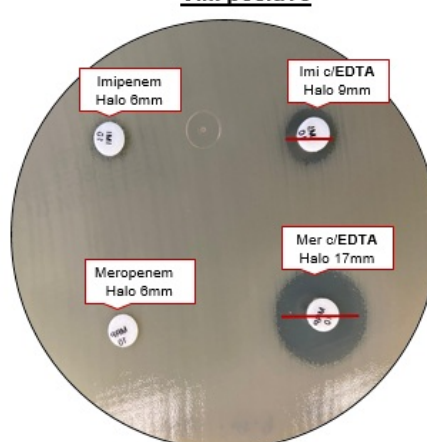
***Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA 2814**
KPC positivo



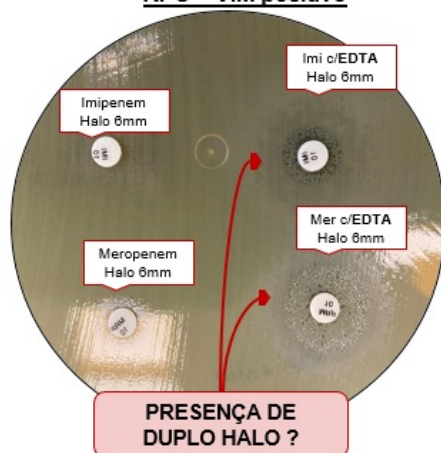
Pseudomonas aeruginosa
SPM positivo



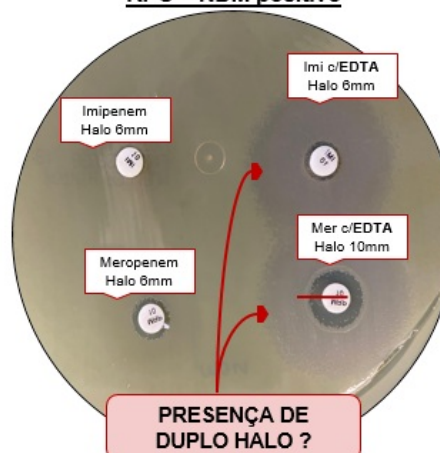
Pseudomonas aeruginosa
VIM positivo



Pseudomonas aeruginosa
DUPLA-CARBAPENEMASE
KPC + VIM positivo



Pseudomonas aeruginosa
DUPLA-CARBAPENEMASE
KPC + NDM positivo



Fonte: L Kraft, GA Gonçalves, AP Chacon, J Cieslinski, M Pillonetto. LACENPR, 2025

5. RECOMENDAÇÕES E FLUXO PARA ENCAMINHAMENTO A LABORATÓRIOS DE REFERÊNCIA

5.1. Diante do cenário de emergência deste tipo de *P. aeruginosa* e outros patógenos com dupla produção de carbapenemases, é imperativo que todos os isolados com perfil de resistência a carbapenêmicos complexos ou atípicos, e especialmente aqueles com suspeita de coprodução de carbapenemases, sejam encaminhados prontamente aos Laboratórios de Referência. Isso inclui isolados de vigilância (e.g., swabs retais) que podem indicar colonização e potencial disseminação.

5.2. O envio para os laboratórios de referência é fundamental para:

- I - Confirmação dos mecanismos de resistência por métodos fenotípicos e/ou moleculares avançados;
- II - Caracterização epidemiológica dos isolados (e.g., tipagem molecular, WGS);
- III - Monitoramento da disseminação desses patógenos resistentes;
- IV - Padronização de fluxo e procedimentos técnicos.

V - Informar ao ponto focal nacional do Regulamento Sanitário Internacional;

VI - Subsídio para a elaboração de estratégias de controle de infecção e políticas de saúde pública, como o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito de Uma Só Saúde 2025-2030 (PAN-BR) ¹⁰.

5.3. Nesse contexto, o fluxo de envio de amostras deve ser realizado obrigatoriamente por meio do sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

5.4. Para o encaminhamento de amostras, os Laboratórios Clínicos/Hospitais que identificarem esses microrganismos, devem encaminhar as amostras para o Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) de sua região, através do sistema GAL. E o Lacen deve encaminhar o exame “Pesquisa de Genes de Resistência” para o Laboratório de Referência, conforme o Quadro 1, mesmo que já realize este exame.

Quadro 1 - Relação dos Laboratórios de Referência para cada Lacen.

Laboratórios de Referência	Lacen Regional
LAPIH/LabSUR FIOCRUZ - Maré Lab. de Pesq. em Infecção Hospitalar/Centro de Pesquisa, Inovação e Vigilância em Covid-19 e Emergências Sanitárias CNES: 6996620	LACEN-RJ; LACEN-MG; LACEN-ES; LACEN-BA; LACEN-SE; LACEN-AL; LACEN-PE; LACEN-PB; LACEN-RN; LACEN-CE; LACEN-TO; LACEN-AP; LACEN-TO; LACEN-PA; LACEN-AP; LACEN-AM; LACEN-RR; LACEN-AC; LACEN-RO
LACEN-PR Laboratório Central do Estado do Paraná CNES: 2795965	LACEN-RS; LACEN-SC; LACEN-PR; LACEN-SP/IAL; LACEN-MS; LACEN-GO; LACEN-DF; LACEN-MT

5.5. Ademais, conforme o Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública, é fundamental que:

I - Sejam enviadas cepas isoladas, e não materiais clínicos;

II - As cepas devem ser acondicionadas em tubo com tampa de rosca contendo meio apropriado para conservação rápida de bactérias (como Agar TSA-inclinado ou Agar cepa) ou em placa de cultura em meio sólido (Agar MacConkey ou Tryptic Soy Agar (TSA) ou similares) bem vedados, garantindo um crescimento bacteriano recente (18-24h).

6. DESAFIOS TERAPÊUTICOS EM CEPAS COM DUPLA PRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES

6.1. O tratamento de infecções causadas por cepas de *P. aeruginosa* e outros bacilos gram-negativos com dupla produção de carbapenemases (serino e metalo- β -lactamases) representa um desafio clínico significativo. A maioria das novas opções terapêuticas que combinam beta-lactâmicos com novos inibidores de beta-lactamases, como ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam e ceftolozana-tazobactam, não é eficaz contra isolados que coproduzem metalo- β -lactamases (MBLs), como a VIM, uma vez que estes inibidores não agem sobre as MBLs. Essa limitação terapêutica restringe drasticamente as opções de tratamento disponíveis, além de aumentar o tempo de internamento e a taxa de mortalidade dos pacientes infectados.

6.2. Em muitos casos, as alternativas se resumem a esquemas terapêuticos complexos que envolvem associações de drogas da classe Reserva, da classificação AWaRE11 (p.ex.: ceftazidima-avibactam em combinação com aztreonam), e até mesmo associações destes com mais uma droga para casos mais graves, como drogas com risco de toxicidade, como polimixinas ou aminoglicosídeos, quando o TSA indicar sensibilidade. Essa escassez de opções eficazes de tratamento tem um impacto direto na morbidade e mortalidade dos pacientes, além de impulsionar a disseminação da resistência antimicrobiana (RAM) pela pressão seletiva e pela dificuldade em controlar a infecção. A necessidade de recorrer a tratamentos de última linha ou a drogas não licenciadas no país ressalta a urgência da vigilância e do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

6.3. A Lógica do Aztreonam-Avibactam (ATM-AVI)

6.3.1. Estudos clínicos para tratamento de *P. aeruginosa* produtoras de metalo- β -lactamases, associadas ou não à produção de serino-carbapenemases são escassos e inconclusivos. Sendo assim, embora o uso de ATM-AVI seja altamente indicado para Enterobacterales coprodutores de serino e metalo-carbapenemases, ele deve ser usado de maneira prudente para *P. aeruginosa* coprodutora de metalo e serino- β -carbapenemases¹².

6.4. Polimixina/Colistina

6.4.1. Como o uso de algumas das novas combinações de BL/BLI não está recomendado para as cepas envolvidas nestes casos, a colistina pode ser uma das únicas alternativas terapêuticas, especialmente para os casos de infecção urinária complicada, que é o foco de 60% dos casos do surto reportado no Paraná. Para isolados de outros sítios (ex.: sangue, pulmão), um especialista (infetologista) deve ser consultado se a monoterapia ou a associação de Polimixina + CAZ-AVI + AZT é uma opção viável ou não.

7. NOTIFICAÇÃO E AÇÕES DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS A ASSISTÊNCIA À SAÚDE

7.1. A transmissão por contato direto e indireto é a principal via de disseminação de microrganismos multirresistentes (MMR), como *P. aeruginosa* produtora de KPC e VIM, em serviços de saúde e ocorre principalmente por meio das mãos dos profissionais de saúde, quando não higienizadas adequadamente e pela contaminação de superfícies, equipamentos e produtos usados nos pacientes ¹³. E para evitar esse tipo de transmissão é fundamental a implementação adequada das precauções.

7.2. As precauções padrão correspondem a um conjunto de medidas aplicadas no atendimento de todos os pacientes e na manipulação de superfícies, equipamentos e produtos utilizados por estes, com o objetivo de prevenir a transmissão de microrganismos, partindo da premissa de que todos os pacientes, independentemente do diagnóstico, estão potencialmente infectados ou colonizados. Entre as medidas de precaução padrão destaca-se a higiene das mãos, o uso de equipamento de proteção individual (EPI) de acordo com o risco de contaminação, a limpeza e desinfecção das superfícies próximas ao paciente, o manejo adequado de roupas e produtos para saúde utilizados no paciente ^{14,15}.

7.3. Já as medidas de precaução por contato devem ser aplicadas a todos os pacientes com suspeita de infecção ou colonização por MMR, e incluem: uso de luvas sempre que tocar no paciente e superfícies próximas; uso de aventais descartáveis; quarto privativo, uso exclusivo de dispositivos médicos como estetoscópios, termômetros, etc. Também podem ser implementadas empiricamente em algumas situações, como pacientes transferidos de hospitais com taxas elevadas de MMR ou pacientes em alto risco para colonização/infecção¹³.

7.4. Além das precauções, existe uma série de outras medidas que devem ser aplicadas visando a prevenção das IRAS e a redução da disseminação de MMR nos serviços de saúde, como o gerenciamento de antimicrobianos, a vigilância e monitoramento da ocorrência de IRAS, a identificação laboratorial oportuna de MMR, capacitação das equipes, implementação de protocolos, entre outras. Todas essas orientações estão disponíveis no caderno 10 - [Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes](#) em serviços de saúde publicado pela Anvisa.

7.5. Considerando o cenário epidemiológico atual, a identificação de um ou mais casos de *P. aeruginosa* produtora de KPC e VIM no serviço de saúde, deve ser considerada como surto e por isso, a sua ocorrência deve ser investigada, medidas de contenção devem ser prontamente instituídas, conforme orientação dos [documentos publicados pela Anvisa](#) e o surto deve ser notificado por meio do formulário de Notificação Nacional de Surto Infeciosos em Serviços de Saúde.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1. A disseminação de bactérias com múltiplos mecanismos de resistência a carbapenêmicos representa uma ameaça crescente à saúde pública. A colaboração entre hospitais, laboratórios clínicos e de referência, e as autoridades de saúde é crucial para a contenção desses patógenos.

8.2. A vigilância epidemiológica ativa, a detecção laboratorial precisa e o controle de infecção rigoroso são pilares essenciais para mitigar o impacto dessa emergência.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PARANÁ. Secretaria Estadual da Saúde do Paraná. Diretoria de Atenção e Vigilância em Saúde do Paraná. Nota de Alerta DAV Nº 03/2025: Aumento da detecção de *Pseudomonas aeruginosa* produtora de dupla carbapenemases (KPC + VIM) no Paraná. Curitiba: Secretaria Estadual da Saúde do Paraná; 2025.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Microrganismos resistentes aos carbapenêmicos e sua distribuição no Brasil, 2015 a 2022. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. v. 55, n. 2.
3. Rickard H, Watkin S, Baldwin N, De Souza A, Ciric L, Cloutman-Green E. Antimicrobial resistance as a super wicked problem: how do we engage the public to be part of the solution. *Infect Prev Pract*. 2023;5(4):100314. doi: 10.1016/j.infpip.2023.100314
4. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
5. Kiffer CRV, Rezende TFT, Costa-Nobre DT, Marinonio ASS, Shiguenaga LH, Kulek DNO, et al. A 7-Year Brazilian National Perspective on Plasmid-Mediated Carbapenem Resistance in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Complex and the Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Their Occurrence. *Clin Infect Dis*. 2023;77(Suppl 1):S29-S37. doi: [10.1093/cid/ciad260](https://doi.org/10.1093/cid/ciad260)
6. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pilonetto M, et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(9):1753-63. doi: 10.3201/eid2811.220415
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública. Nota Técnica Nº 74/2022-CGLAB/DAEVS/SVS/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022.
8. M. Pilonetto. Alerta DAV 03/2025 (SESA-PR) - Dupla produção de carbapenemase em *P. aeruginosa* - Detecção laboratorial de carbapenemase. Curitiba, 08 de julho de 2025. Disponível em: <https://www.youtube.com/live/Xzd0052z68U>
9. Simner PJ, Pitout JDD, Dingle TC. 2024. Laboratory detection of carbapenemases among Gram-negative organisms. *Clin Microbiol Rev* 37:e00054-22. <https://doi.org/10.1128/cmr.00054-22>
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2024. Brasília: Ministério da Saúde; 2024
12. Wu S, Zong Z. Aztreonam-avibactam: an option against carbapenem-resistant Enterobacterales with emerging resistance. *Precis Clin Med*. 2022 Nov 22;5(4):pbac029. doi: 10.1093/pcmedi/pbac029
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde – Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Anvisa, 2021. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>
14. Curso Boas praticas de inspecao com foco nas ações de prevenção e controle de resistencia microbiana - IRAS 1. Disponível em: <https://aprendizagem.anvisa.gov.br/mod/page/view.php?id=23823&forceview=1>
15. Vídeo de colocação e retirada dos EPIs - Anvisa: https://youtu.be/G_tU7nvD5BI.



Documento assinado eletronicamente por **Karen Machado Gomes, Coordenador(a)-Geral de Laboratórios de Saúde Pública**, em 25/08/2025, às 16:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariângela Batista Galvão Simão, Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente**, em 26/08/2025, às 10:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **DANIEL WAGNER DE CASTRO LIMA SANTOS, Usuário Externo**, em 01/09/2025, às 21:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Magda Machado de Miranda Costa, Gerente**, em 02/09/2025, às 08:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0049663616** e o código CRC **92EC54B3**.

Referência: Processo nº 25000.120389/2025-04

SEI nº 0049663616

Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - saude.gov.br