

**Assunto: Vigilância Epidemiológica das
Resistências aos Antimicrobianos**

Para: Laboratórios do Sistema Regional de Saúde

Considerando a norma da Direção-Geral da Saúde n.º 004/2013 de 21/02/2013, atualizada em 08/08/2013, sobre o assunto epigrafoado, e tendo este Instituto procedido à sua adaptação e comunicado, via ofício, a todos os laboratórios do Serviço Regional de Saúde a 14-08-2013, retoma-se a divulgação da presente norma, reiterando a sua adaptação à RAM, tendo por base a sua fundamentação e importância para a prestação de cuidados de saúde seguros e sobretudo o potencial de deteção precoce de surtos ou reemergência de microrganismos com resistências particulares, que exijam uma resposta rápida e adequada ao seu controlo.

Mais se informa que no âmbito dos n.ºs 2, 3 e 4, o IASAÚDE, IP-RAM solicitou que a notificação seja igualmente remetida a este Instituto.

A Presidente do Conselho Diretivo



Ana Nunes

Anexo: O citado (9 pág.)

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

NÚMERO: 004/2013
DATA: 21/02/2013
ATUALIZAÇÃO 08/08/2013

ASSUNTO: Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos
PALAVRAS-CHAVE: Resistências aos Antimicrobianos
PARA: Todos os laboratórios do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de Janeiro, emite-se, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde, ouvido o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, a seguinte:

I – NORMA

A dinamização do Sistema de Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos implica a notificação imediata de microrganismos “alerta” e a notificação de microrganismos “problema” com uma periodicidade trimestral. Assim:

1. É obrigatória a notificação à Direção-Geral da Saúde dos microrganismos “alerta” e “problema”, por todos os laboratórios de patologia clínica/microbiologia do Sistema Nacional de Saúde, da seguinte forma:
 - a) Microrganismos “alerta” - notificação imediata, num prazo de 48 horas, considerando que:
 - i. Estes microrganismos devem ser notificados, independentemente do tipo de amostras em que forem isolados, sejam os exames destinados ao diagnóstico etiológico da infeção, ao estudo de colonização ou ainda a avaliação ambiental em instituições de saúde;
 - ii. O microrganismo isolado deve ser conservado e enviado, em cultura pura, ao Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), a fim de ser validado o padrão de resistência e, sempre que se justifique, estudado o respetivo mecanismo de resistência.
 - b) Microrganismos “problema” - notificação, com uma periodicidade de 3 meses, no máximo, considerando que:
 - i. todos estes microrganismos são notificados, independentemente da sua suscetibilidade aos antimicrobianos que constam na “folha de registo de dados” da plataforma já utilizada pelo EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) disponível em www.insa.pt / ;
 - ii. o envio dos resultados dos microrganismos “problema” ao INSA será efetuado de acordo com cada microrganismo e com o seu significado epidemiológico, indicado pela plataforma já utilizada pelo EARS-Net e

- iii. o envio dos microrganismos “problema” ao INSA, em cultura pura, será efetuado apenas para uma amostragem com significado epidemiológico, a indicar pelo INSA, para cada agente microbiano, através da plataforma já utilizada pelo ARSIP (Rede Nacional de Vigilância Laboratorial da Resistência aos Antibióticos).
2. Todos os laboratórios têm obrigatoriamente que se registar junto da DGS e INSA mediante o preenchimento e devolução do “formulário de registo do laboratório”, solicitado através do endereço rnlra@insa.min-saude.pt. Todos os Laboratórios Nacionais participantes no programa EARS-Net e, por conseguinte, já integrados neste sistema de vigilância epidemiológica, utilizarão os códigos existentes e os restantes serão informados dos respetivos códigos.
 - a) A notificação e o envio da estirpe são da responsabilidade do Diretor Técnico do Laboratório, ou quem detenha função equivalente;
 - b) A notificação é obrigatória e realizada por via eletrónica pelo Laboratório, utilizando o formato já utilizado para o EARS-Net;
 - c) O INSA está capacitado como o único laboratório de referência nacional na área da resistência aos antimicrobianos. A notificação é enviada para o endereço rnlra@insa.min-saude.pt e, desta forma, esta informação é enviada em simultâneo para o INSA e DGS. Se o Laboratório / Instituição assim o entender, poderá enviar estes microrganismos para outro centro de investigação com quem tenha protocolos de colaboração.
 3. Ao INSA compete verificar e registar a receção dos microrganismos. A DGS e o INSA tomam conhecimento da notificação do microrganismo “alerta” em simultâneo. O INSA acusará a receção da mesma aos notificadores;
 4. O INSA informa a DGS e o Laboratório de origem sobre a confirmação do resultado do microrganismo “alerta” isolado;
 5. O INSA envia à DGS os resultados acumulados sobre os microrganismos “problema” com uma periodicidade não superior a 6 meses;
 6. A DGS promove o contato com o Laboratório de Microbiologia e com as Comissões de Controlo da Infecção e de Antimicrobianos da Instituição de origem para que, localmente:
 - a) exista notificação interna da deteção do microrganismo para a Direção Clínica e Direção de Enfermagem;
 - b) sejam adotadas as medidas adequadas para o controlo e prevenção de transmissão cruzada;
 - c) seja disponibilizada a colaboração técnico-científica que a instituição possa necessitar.

II – CRITÉRIOS

- A. Consideram-se **microrganismos “alerta”**, os que apresentam um padrão de resistência ou resistência intermédia aos antimicrobianos pouco habitual ou de baixa prevalência na Unidade de Saúde e que, por esta razão, implica implementar medidas urgentes para a sua contenção.

Os critérios utilizados para definir estes microrganismos estão baseados nas recomendações do EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)⁽¹⁾, que deverá estar implementado nos laboratórios de microbiologia portuguesas até Janeiro de 2014.

Designadamente são considerados microrganismos “alerta”⁽²⁾:

- i. *Staphylococcus aureus* com resistência intermédia (VISA) ou resistentes à vancomicina (VRSA);
- ii. *Staphylococcus aureus* com resistência intermédia ou resistência ao linezolid;
- iii. *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp. com resistência intermédia ou resistência à daptomicina;
- iv. *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* com resistência intermédia ou resistência à vancomicina em, **e apenas em**, Unidades de Saúde em que o rácio deste tipo de *Enterococcus* sobre o total de *Enterococcus* isolados seja inferior a 0,05;
- v. *Enterobacteriaceae* com resistência intermédia ou resistência aos carbapenemes e/ou presumíveis produtoras de carbapenemases;
- vi. *Pseudomonas aeruginosa* com resistência intermédia ou resistência a, pelo menos, um dos agentes antimicrobianos em todas as categorias, exceto duas ou menos (isto é, suscetível a antimicrobianos de não mais de duas categorias) em, **e apenas em**, unidades de saúde em que o rácio deste tipo de *Pseudomonas aeruginosa* sobre o total de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas seja inferior a 0,05 - Quadro 1.;
- vii. *Acinetobacter* spp. não suscetível a pelo menos um dos agentes antimicrobianos em todas as categorias, exceto uma ou menos (isto é, suscetível a antimicrobianos de não mais de uma categoria) em, **e apenas em**, unidades de saúde em que o rácio deste tipo de *Acinetobacter* spp. sobre o total de *Acinetobacter* spp. isoladas seja inferior a 0,05 – Quadro 2.

B. Consideram-se **microrganismos “problema”**, os microrganismos que causam frequentemente doença e com taxas de resistência epidemiologicamente significativa.

Neste programa de vigilância epidemiológica, considera-se o registo do isolamento das espécies bacterianas indicadas em a., com origem no Sangue e Líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo determinada a suscetibilidade aos antimicrobianos indicados nos quadros respetivos, registado e reportado o resultado (suscetível, intermédio, ou resistente). Pela sua especificidade e frequente relação com a terapêutica antibiótica, inclui-se neste grupo de microrganismos “problema” o registo das infeções causadas pelo *Clostridium difficile*.

a. Origem invasiva (do Sangue e LCR):

- (i.) *Pseudomonas aeruginosa* (Quadro 1);
- (ii.) *Acinetobacter* spp. (Quadro 2).
- (iii.) *Enterobacteriaceae* (Quadro 3);
- (iv.) *Staphylococcus aureus* (Quadro 4);
- (v.) *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* (Quadro 5);

(vi.) *Streptococcus pneumoniae* (Quadro 6).

b. Outra origem:

(i.) *Clostridium difficile*.

Agentes antimicrobianos a testar:

Quadro 1 – <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Penicilina anti-pseudomona + inibidor das beta-lactamases	Piperacilina-tazobactame	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Cefalosporinas anti-Pseudomonas	Ceftazidima Cefepima	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Carbapenemes	Imipenemo Meropenemo	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina e/ou Levofloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Aminoglicosídeos	Gentamicina Tobramicina e/ou Amicacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Polimixinas	Colistina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>

Quadro 2 – <i>Acinetobacter spp</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Penicilina + Inibidor das beta-lactamases	Amoxicilina+Ácido clavulânico, Ampicilina-Sulbactame	NOTA: Não existe comercializado para terapêutica
Penicilina anti-pseudomona + inibidor das beta-lactamases	Piperacilina-tazobactame	
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	Cefotaxima ou Ceftriaxone, Ceftazidima Cefepima	
Carbapenemes	Imipenemo Meropenemo	<i>Notificar obrigatoriamente</i>

Monobactam	Aztreonam	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Aminoglicosídeos	Gentamicina Tobramicina Amicacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Inibidores dos folatos	Co-trimoxazol	
Polimixinas	Colistina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Tetraciclina	Tetraciclina Minociclina	

Quadro 3 - Enterobacteriaceae		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Penicilinas	Ampicilina ou Amoxicilina	
Penicilina + Inibidor das beta-lactamases	Amoxicilina-Ácido clavulânico	
Penicilina anti-pseudomonas + inibidor das beta-lactamases	Piperacilina-tazobactame	
Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração	Cefalotina Cefradina Cefaloridina ou Cefazolina Cefuroxima	
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	Cefotaxima ou Ceftriaxone Ceftazidima Cefepima	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Cefamicinas	Cefoxitina	
Carbapenemes	Ertapenemo Imipenemo Meropenemo	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Monobactam	Aztreonam	
Inibidores dos folatos	Co-trimoxazol	

Aminoglicosídeos	Gentamicina Amicacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i> (quando resistência à gentamicina registar e notificar obrigatoriamente a suscetibilidade à amicacina)
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina e/ou Levofloxacina e/ou Ofloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Fenicol	Cloranfenicol	
Glicilciclinas	Tigeciclina	
Tetraciclinas	Tetraciclina Minociclina	
Polimixinas	Colistina	
Ácido fosfónico	Fosfomicina	

Quadro 4 - <i>Staphylococcus aureus</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Beta-lactâmico anti-estafilocócico (ou cefamicina)	Oxacilina (ou cefoxitina)	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Glicopéptidos	Vancomicina Teicoplanina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Oxazolidinonas	Linezolide	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Lipopeptidos	Daptomicina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Lincosaminas	Clindamicina	
Macrólidos	Eritromicina	
Glicilciclinas	Tigeciclina	
Fenicol	Cloranfenicol	
Inibidores dos folatos	Co-trimoxazol	
Aminoglicosídeos	Gentamicina	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Fucidianos	Ácido fusídico	
Ansamicina	Rifampicina	

Tetraciclina	Tetraciclina Minociclina	
--------------	-----------------------------	--

Quadro 5 - <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Enterococcus faecium</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Penicilinas	Ampicilina	
Glicopéptidos	Vancomicina Teicoplanina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Oxazolidinonas	Linezolid	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Lipopeptidos	Daptomicina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Gliciliclinas	Tigeciclina	
Aminoglicosídeos (alta concentração - HC)	Gentamicina HC (30) Estreptomicina HC (300)	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Tetraciclina	Doxiciclina Minociclina	
Nota: Não incluídos os carbapenems porque da suscetibilidade à Ampicilina se infere a suscetibilidade a esta categoria de antimicrobianos		

Quadro 6 – <i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Categoria do antimicrobiano	Antimicrobiano	Obs.
Beta-lactâmicos	Penicilina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Macrólidos	Eritromicina e/ou Claritromicina e/ou Azitromicina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Cefalosporinas de 3ª geração	Cefotaxima ou Ceftriaxone	<i>Notificar obrigatoriamente</i>
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina Levofloxacina ou Moxifloxacina	<i>Notificar obrigatoriamente</i>

III – AVALIAÇÃO

Serão criadas ferramentas de gestão que visem:

A. Pelo INSA:

- i. A avaliação global dos procedimentos laboratoriais através de avaliação externa da qualidade;
 - ii. A avaliação da percentagem de laboratórios notificadores, relativamente ao total de laboratórios registados (desejável 100%).
- B. Pela DGS:
- i. A realização de relatórios sobre microrganismos “problema” recebidos pela DGS no período de um ano (mínimo 2, desejável 4);
 - ii. A avaliação da exaustividade de notificação de microrganismos “alerta” através de auditoria de uma amostra de laboratórios.
- C. Pelo INSA e DGS:
- i. A avaliação da evolução das taxas de resistência aos antibióticos através de relatório anual conjunto.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. A resistência aos antimicrobianos é um problema emergente nos cuidados de saúde, com implicações diretas na morbidade e mortalidade. Neste contexto, prevenir a emergência e a transmissão cruzada de microrganismos com resistência intermédia ou resistência aos antimicrobianos é o objetivo desta norma.
- B. A informação obtida neste programa de vigilância epidemiológica permite fundamentar a implementação de uma política de prescrição e consumo de antimicrobianos e implementar, sempre que se justifique, medidas para evitar a disseminação por transmissão cruzada através das boas práticas de Controlo de Infecção. Com este objetivo, é necessário agilizar um sistema de vigilância epidemiológica que realize a monitorização contínua do aparecimento de microrganismos com resistência intermédia ou resistência e multirresistência, que permita diagnosticar práticas de prescrição inadequadas e, conseqüentemente, implementar precocemente procedimentos para a contenção, quer na emergência de estirpes com resistência intermédia ou resistência, quer no controlo da sua transmissão (controlo de infeção).
- C. A vigilância epidemiológica deverá ainda permitir a deteção imediata de surtos ou a emergência de microrganismos com resistências particulares, permitindo o planeamento e execução de respostas rápidas para o seu controlo.
- D. Pretende-se dinamizar o sistema de vigilância epidemiológica de microrganismos com resistência aos antibióticos, a partir do já proporcionado pelo programa EARS-Net, a decorrer em Portugal desde 1999, tornando mais eficaz a utilização da sua base de dados. O sistema de vigilância epidemiológica de microrganismos resistentes deverá ainda ser baseado num processo mais participado por todos os que dele possam usufruir, de modo a permitir a construção de uma base de dados mais representativa da situação nacional. Este sistema deverá ainda permitir avaliar a evolução das taxas de resistência aos antibióticos, avaliar o impacto da introdução de medidas corretivas, detetar e dar resposta a surtos, e dar cumprimento às obrigações patentes nas Recomendações da Comissão Europeia(3). Esta base

de dados será complementada pela vigilância epidemiológica dos mecanismos de resistência, através do ARSIP.

V - PUBLICAÇÃO DE RESULTADOS POR TERCEIROS

A publicação de dados obtidos no âmbito deste programa de vigilância epidemiológica terá que ser, obrigatoriamente, autorizada, por escrito, pelo INSA e pela DGS.

VI – APOIO CIENTÍFICO

Elaine Pina, Jorge Machado, José Artur Paiva, Luís Marques Lito.
Manuela Caniça (Coordenação laboratorial).

VII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EUCAST. 2012. EUCAST Clinical Breakpoint. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
Aceder em: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf
2. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. 2011. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
Aceder em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793988>
3. EC. 2002. Council Recommendation of 15 November 2001 “on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine”, (2002/77/EC), Official Journal of the European Communities, L 34/13, 5.2.2002.
Aceder em: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:EN:PDF>



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde