



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**COMUNICADO DE RISCO Nº 01/2016 – GVIMS/GGTES/ANVISA**

Detecção do gene responsável pela resistência  
à polimixina mediada por plasmídeos (*mcr-1*) no Brasil.

Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde  
Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, 06 de outubro de 2016.

**Diretor-Presidente**

Jarbas Barbosa da Silva Junior

**Chefe de Gabinete**

Leonardo Batista Paiva

**Diretores**

Fernando Mendes Garcia Neto

José Carlos Magalhães Moutinho

**Adjuntos de Diretor**

Alfredo Souza de Moraes Junior

Meiruze Sousa Freitas

Pedro Ivo Sebba Ramalho

Roberto César de Vasconcelos

Traiano Augustus Tavares

**Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde – GGTES**

Diogo Penha Soares

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

Magda Machado de Miranda Costa

**Equipe Técnica**

Ana Clara Ribeiro Bello dos Santos

André Anderson Carvalho

Cleide Felícia de Mesquita Ribeiro

Dhandara Rodrigues Freitas Batista

Fabiana Cristina de Sousa

Heiko Thereza Santana

Humberto Luiz Couto Amaral de Moura

Lilian de Souza Barros

Luana Teixeira Morelo

Mara Rubia Santos Gonçalves

Maria Dolores Santos da Purificação Nogueira

**Elaboração e Revisão Técnica**

Câmara Técnica de Resistência Microbiana (CATREM/ANVISA)

## COMUNICADO DE RISCO Nº 01/2016 – GVIMS/GGTES/ANVISA

### Detecção do gene *mcr-1* no Brasil.

Em novembro de 2015, foi publicada por um grupo de pesquisadores chineses, Liu e colaboradores<sup>1</sup>, a identificação de um novo mecanismo de resistência às polimixinas em *Escherichia coli* mediado por um gene plasmidial, o *mcr-1*, em amostras clínicas e também provenientes de animais e alimentos<sup>1</sup>. Até então, eram conhecidos apenas mecanismos de resistência a esses antimicrobianos mediados por genes cromossômicos. Após essa data, diversas publicações apontaram a presença do gene *mcr-1* em vários continentes<sup>2,3,4,5</sup>.

No Brasil, em um estudo retrospectivo de vigilância da resistência microbiana, publicado em 2016, Fernandes e colaboradores<sup>6</sup> investigaram entre 2000 e 2016 a resistência à colistina em 4.620 isolados de enterobactérias provenientes de amostras de animais, humanas, de alimentos e ambientais. O gene *mcr-1* foi identificado em 16 isolados de amostras animais, provenientes das regiões Sudeste (São Paulo e Minas Gerais) e Sul (Paraná e Santa Catarina). Esse estudo também demonstrou que alguns isolados apresentavam baixo nível de resistência às polimixinas, o que dificulta a sua detecção fenotípica nos laboratórios clínicos. Em outro estudo realizado no Rio Grande do Sul, o gene *mcr-1* foi detectado em 10 das 343 amostras de *E. coli* isoladas de frangos<sup>9</sup>. Como observado no estudo de Fernandes e colaboradores, estas bactérias também apresentavam redução da sensibilidade às polimixinas, mas ainda eram classificadas como sensíveis a estes antimicrobianos<sup>7,9</sup>.

Até o presente momento, esse gene foi detectado em 3 (três) amostras clínicas de *E. coli*, sendo duas provenientes de pacientes atendidos em hospitais da cidade de São Paulo/SP e uma de paciente internado em hospital do estado do Rio Grande do Norte<sup>7</sup>. Há ainda três amostras de pacientes em análise no Instituto Adolfo Lutz em São Paulo. É importante ressaltar que todas essas amostras eram sensíveis a carbapenêmicos e apresentavam baixos níveis de resistência às polimixinas.

As polimixinas vêm sendo utilizadas como último recurso para o tratamento de infecções graves por bacilos Gram-negativos multirresistentes, em particular *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos (Kp-RC). Dados atuais evidenciam que taxas de resistência às polimixinas em Kp-RC isoladas em hospitais brasileiros podem variar de 20 a 40%. Entretanto, este mecanismo de resistência não está associado à presença do gene plasmidial *mcr-1*, mas sim a alterações em genes de localização cromossômica<sup>8,10</sup>.

Apesar de atualmente a expressão do gene *mcr-1* não ser o principal mecanismo de resistência em Kp-RC, esse achado pode ter grande relevância epidemiológica em função da potencial transferência desses plasmídeos para Kp-RC e outros bacilos Gram-negativos multirresistentes.

Até o momento, a única metodologia laboratorial aceitável para a avaliação da sensibilidade às polimixinas é a microdiluição em caldo. As metodologias de disco difusão e gradiente em ágar não são confiáveis para essa finalidade. É importante ressaltar que alguns isolados carreadores do gene *mcr-1* podem apresentar Concentração Inibitória Mínima (CIM ou MIC) < 2mg/L para as polimixinas, portanto, o padrão ouro para a detecção desse gene é o método de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase, em inglês *Polymerase Chain Reaction*).

Diante do exposto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária destaca algumas orientações importantes:

### **1. Para os Laboratórios de Microbiologia**

A título de vigilância, os laboratórios de microbiologia que avaliam a sensibilidade das polimixinas por microdiluição em caldo, ao detectarem cepas de *E. coli* com CIM  $\geq$  4mg/L deverão informar imediatamente à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do serviço de saúde.

## **2. Para as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)**

As CCIHs que forem informadas pelos laboratórios de microbiologia sobre a detecção de cepas de *E. coli* com CIM  $\geq$  4mg/L para polimixina devem notificar por meio do formulário da ANVISA Notificação de Agregado de Casos e Surto em Serviços de Saúde ([http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=8934](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=8934)) e entrar em contato com a Coordenação Estadual de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH) para que haja a autorização do encaminhamento do isolado bacteriano para o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) do estado, seguindo as orientações contidas na Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2015 <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-02-2015>. O Anexo I apresenta o fluxo de encaminhamento de isolado bacteriano para a Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde.

Outra medida importante é estabelecer medidas de controle do uso das polimixinas dentro do serviço de saúde.

A CCIH deve também iniciar uma investigação do caso e anexar o relatório de investigação ao Formulário de Notificação de Surtos. Além disso, deve adotar imediatamente as mesmas ações de prevenção e controle de infecções por microrganismos multirresistentes descritas no ANEXO II - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde por Microrganismos Multirresistentes.

## **3. Para as Coordenações Estaduais de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH)**

Ao receber a notificação da CCIH do serviço de saúde, a CECIH deve seguir o fluxo de encaminhamento dos isolados para o LACEN (ANEXO I) estabelecido na Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2015 da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-02-2015>

Caso seja confirmada a presença do gene *mcr-1* nos isolados bacterianos analisados pelo LACEN, a CECIH deverá comunicar este resultado à ANVISA pelo e-mail: [gvims@anvisa.gov.br](mailto:gvims@anvisa.gov.br) e ao serviço de saúde de origem do isolado bacteriano. Além disso, a CECIH deverá avaliar o relatório da investigação realizado pela CCIH, anexado ao Formulário de Notificação de Surtos da ANVISA [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=8934](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=8934) e verificar a necessidade de aprofundamento, complementação ou de realização de investigação *in loco*.

#### **4. Para os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) dos estados**

Receber os isolados bacterianos e, caso possua condições, realizar as análises para detecção do *mcr-1* por PCR ou outra metodologia molecular e encaminhar os resultados à CECIH do estado.

Caso não possua condições técnicas ou operacionais, encaminhar o isolado para o seu laboratório de referência de acordo com o fluxo definido pela Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (ANEXO III: Distribuição dos LACENs dos estados a serem atendidos pelos LACENs de referência da Sub-rede).

#### **5. Para os laboratórios da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde**

O LACEN da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde deverá realizar as análises para detecção do *mcr-1* por PCR ou outra metodologia molecular e encaminhar os resultados encontrados para a CECIH e LACEN do estado.

## Referências Bibliográficas

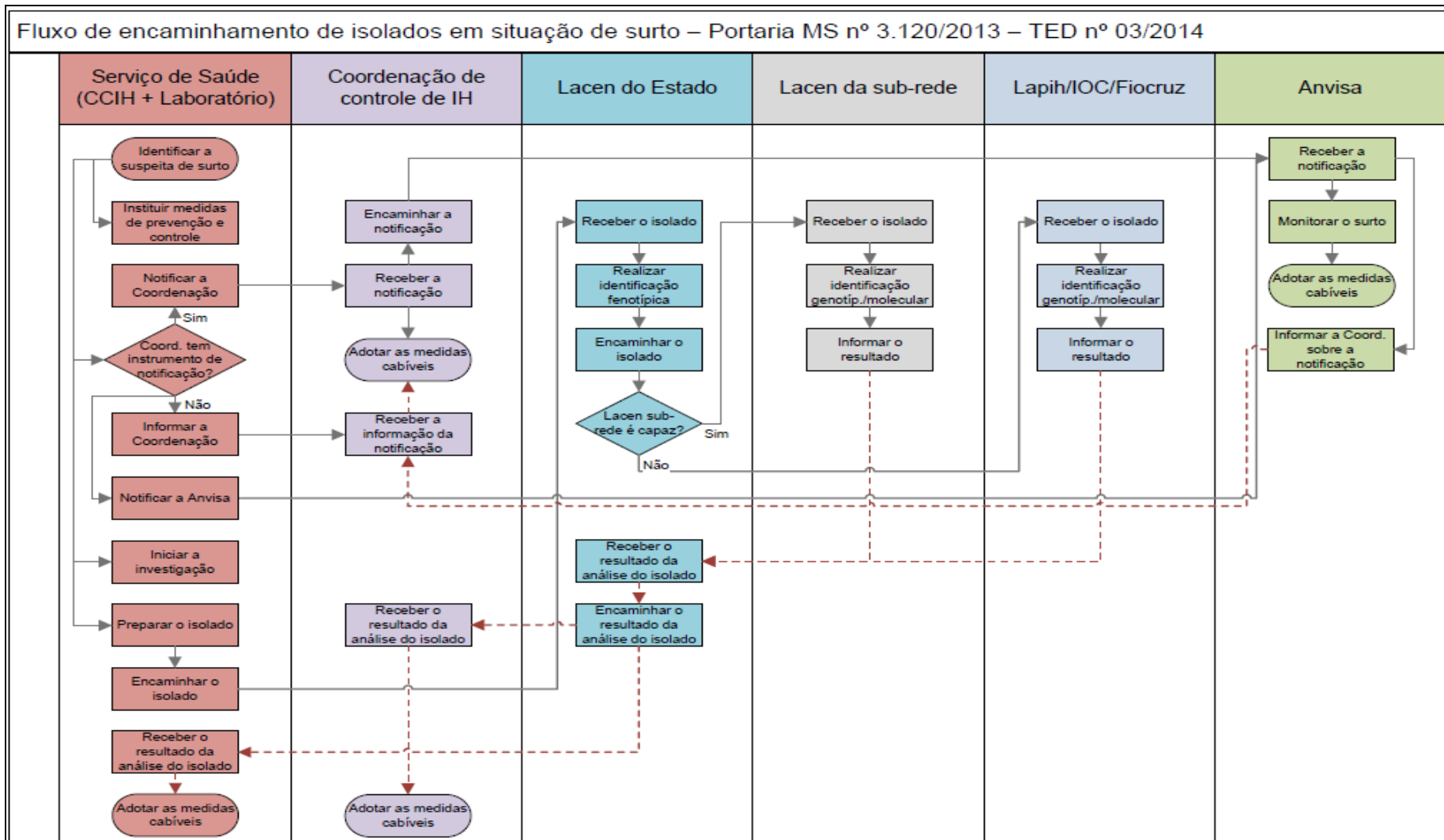
1. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161-8.
2. Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill*. 2016;21(9):pii=30155. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155>.
3. Elnahriry SS, Khalifa HO, Soliman AM, Ahmed AM, Hussein AM, Shimamoto T. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance *gene mcr-1* in a clinical *Escherichia coli* isolate from Egypt. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3249-50.
4. Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Hoang HT, Pham NT, Goossens H. Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* isolated from food animals in Hanoi, Vietnam. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):286-7.
5. Prim N, Rivera A, Rodríguez-Navarro J, Español M, Turbau M, Coll P, Mirelis B. Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in polyclonal *Escherichia coli* isolates in Barcelona, Spain, 2012 to 2015. *Euro Surveill*. 2016;21(13):pii=30183. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30183>.
6. Fernandes MR, Moura Q, Sartori L, Silva KC, Cunha MP, Esposito F, Lopes R, Otutumi LK, Gonçalves DD, Dropa M, Matte MH, Monte DF, Landgraf M, Francisco GR, Bueno MF, de Oliveira Garcia D, Knobl T, Moreno AM, Lincopan N. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the *mcr-1* gene. *Euro Surveill*. 2016;21(17):pii=30214. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214>

7. Fernandes MR, McCulloch JA, Vianello MA, Moura Q, Pérez-Chaparro PJ, Esposito F, Sartori L, Dropa M, Matté MH, Lira DPA, Mamizuka EM, Lincopan N. First Report of the Globally Disseminated IncX4 Plasmid Carrying the *mcr-1* Gene in a Colistin-Resistant *Escherichia coli* ST101 isolated from a Human Infection in Brazil. *Antimicrob. Agents Chemother.* AAC Accepted Manuscript Posted Online 8 August 2016.
8. Aires CA, Pereira PS, Asensi MD, Carvalho-Assef AP. *MgrB* mutations mediating polymyxin B resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates from rectal surveillance swabs in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Sep 12. pii: AAC.01456-16. [Epub ahead of print].
9. Lentz SA, de Lima-Morales D, Cuppertino VM, Nunes LdS, da Motta AS, Zavascki AP, Barth AL, Martins AF. Letter to the editor: *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* gene isolated from poultry not exposed to polymyxins in Brazil. *Euro Surveill.* 2016;21(26):pii=30267. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.26.30267>.
10. Martins WM, Nicoletti AG, Santos SR, Sampaio JL, Gales AC. Frequency of BKC-1-Producing *Klebsiella* Species Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jul 22;60(8):5044-6.
11. Bartolleti F, Seco BM, Capuzzo Dos Santos C, Felipe CB, Lemo ME, Alves Tda S, Passadore LF, Mimica MJ, Sampaio SC, Zavascki AP, Sampaio JL. Polymyxin B Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2016 Oct;22(10):1849-51.
12. Braun G, Cayô R, Barbosa AC, Gales AC. In vivo emergence of polymyxin B-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with bloodstream infections. *J Hosp Infect.* 2016 Sep 9. pii: S0195-6701(16)30386-3.
13. ANVISA. Manual de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde – Anvisa 2013. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/>.



14. ANVISA. Nota Técnica N°. 1/2013: Medidas para Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Online] 17 de Abr. de 2013. Disponível em:  
<http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/>.
15. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>.

**ANEXO I: Fluxo de encaminhamento de isolado para a Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde.**



## **ANEXO II - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde por Microrganismos Multirresistentes**

Adaptado da Nota Técnica nº 01/2013 - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes, disponível no site da ANVISA <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-n-01-2013>.

### **A. Medidas específicas de prevenção e controle**

Para a prevenção e o controle da disseminação/propagação do agente infeccioso é recomendado:

- Enfatizar a importância da higienização das mãos para todos os profissionais de saúde, visitantes e acompanhantes <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/category/higienizacao-das-maos> ;
- Disponibilizar continuamente insumos para a correta higienização das mãos, conforme a RDC nº 42/2010;
- Disponibilizar continuamente Equipamento de Proteção Individual (luvas e aventais) para o manejo do paciente e suas secreções, além da correta paramentação para lidar com o ambiente em torno do paciente colonizado ou infectado;
- Reforçar a aplicação de precauções de contato, em adição às precauções-padrão para profissionais de saúde, visitantes e acompanhantes, quando do isolamento de microrganismos de importância epidemiológica definida, ou, de forma empírica, para pacientes sob risco de colonização pelos mesmos, até obtenção de resultados de testes de vigilância microbiológica;
- Estabelecer uma área de isolamento do paciente ou *coorte* exclusiva para paciente colonizados/infectados pelo mesmo microrganismo multirresistente, bem como a identificar a condição de isolamento, inclusive no prontuário e portas de acesso;
- Avaliar a necessidade de implementar medidas de *coorte* em relação a profissionais de saúde e pacientes;

- Enfatizar as medidas gerais de prevenção de IRAS no manuseio de dispositivos invasivos, previstas no manual Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, publicado pela ANVISA <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro4-MedidasPrevencaoIRASaude.pdf>
- Enfatizar as medidas gerais de higiene do ambiente (Segurança do paciente em serviços de saúde: Limpeza e Desinfecção de Superfícies: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranca-do-paciente-em-servicos-de-saude-limpeza-e-desinfeccao-de-superficies>);
- Aplicar, durante o transporte intra-institucional e interinstitucional, 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 interinstitucional, se o paciente é infectado ou colonizado por microrganismos multirresistentes;
- Não se recomenda a interrupção da assistência em serviços de saúde como medida a ser adotada de forma sistemática no controle de microrganismos multirresistentes. As medidas sanitárias que conduzam à 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;
- Manter o sistema de vigilância epidemiológica das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) que permita o monitoramento de patógenos multirresistentes, em parceria com o laboratório de microbiologia;
- Fortalecer a política institucional de uso racional de antimicrobianos. Para este fim, deve-se lançar mão de algumas práticas recomendadas na literatura, tais como:

- a. Quando possível, implementar restrição preferencial de uso de certas classes de antimicrobianos potencialmente associadas à maior risco seleção de resistência, como as polimixinas, as fluoroquinolonas, as cefalosporinas de terceira geração e os carbapenêmicos. Essa medida pode ser adotada, por exemplo, por meio da necessidade de preenchimento de formulário especial para uso desses agentes;
- b. Estreitamento de espectro do tratamento antimicrobiano quando da posse dos resultados de antibiogramas;
- c. Observação do conceito de “prazo mínimo eficaz” para definição de tempo de tratamento das síndromes infecciosas;
- d. Promoção de uso “heterogêneo” de diferentes classes de antimicrobianos, evitando prescrições excessivamente “monótonas” dos mesmos agentes;
- e. Promoção de prescrições de posologias mais recentes, baseadas em conceitos de PK/PD e enfatizando a importância das doses de ataque de antimicrobianos hidrofílicos (ex.: b-lactâmicos, glicopeptídeos, aminoglicosídeos e polimixinas) em pacientes criticamente enfermos.

**Anexo III - Distribuição dos LACENs dos estados a serem atendidos pelos LACENs de referência da Sub-rede.**

<b>LACEN da Sub-rede</b>	<b>Estados a serem atendidos</b>
Distrito Federal	Acre, Amapá, Amazonas, Goiás, Pará, Rondônia, Roraima.
São Paulo	Bahia, Sergipe, Tocantins, Espírito Santo, Minas Gerais e Rio de Janeiro.
Piauí	Alagoas, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte.
Paraná	Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul e de Santa Catarina.

Nota: O LAPIH/IOC/FIOCRUZ será o laboratório de retaguarda quando a capacidade de análise de isolados da Sub-rede for ultrapassada.