



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

1. ASSUNTO

1.1. Nota Técnica Conjunta nº 74/2022 - Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que dispõe de informações sobre o aumento na frequência de isolamento de bactérias multirresistentes, em especial dos bacilos Gram-negativos (BGN) produtores da metalo-beta-lactamase “New Delhi” (NDM), e coprodutores de enzimas relacionadas à resistência aos carbapenêmicos (KPC e NDM), e, reforçar as orientações quanto a necessidade da intensificação da vigilância integrada desses microrganismos, incluindo recomendações para detecção laboratorial dos mecanismos de resistência e realização de teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA).

1.2. Desde a declaração de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) pela Organização Mundial da Saúde em 30 de janeiro de 2020, e a publicação da Portaria nº 188 GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020 que declarou em todo o território nacional o estado de transmissão comunitária do novo coronavírus (SARS-CoV-2), é observado um aumento qualitativo e quantitativo de isolados de bactérias com perfil de multirresistência, em especial os bacilos Gram-negativos (BGN) produtores da metalobetalactamase “New Delhi” (NDM), e coprodutores de enzimas relacionadas ao perfil de resistência aos carbapenêmicos (KPC e NDM), bem como espécies do complexo *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos.

1.3. Diante deste cenário, a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública, do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGLAB/DAEVS/SVS/MS), em conjunto com o BrCAST e a ANVISA, enfatizam a necessidade de intensificar, de forma integrada, a vigilância laboratorial e a epidemiológica, visando a detecção precoce destas cepas, com o intuito de viabilizar a adoção de medidas de prevenção e controle da disseminação de bacilos Gram-negativos multi e pan-resistentes nos serviços de saúde do país.

1.4. Frente a este desafiador cenário, esta Nota Técnica tem por objetivo:

- I - Apresentar o índice atualizado da AMR, a partir dos dados do LACEN-PR, LAPIH-FIOCRUZ e de outros estudos no Brasil;
- II - Reforçar a necessidade de intensificar a vigilância laboratorial e a epidemiológica integradas, com vistas a adoção oportuna de medidas de prevenção e controle da disseminação de bactérias multirresistentes e, de definição de tratamento correto para os pacientes;
- III - Orientar os laboratórios de microbiologia para a detecção de bactérias multirresistentes e;
- IV - Orientar os laboratórios de microbiologia na realização dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos com base nas recomendações do Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos - BrCAST.

2. HISTÓRICO

2.1. Desde o início da pandemia de COVID-19, vários especialistas a nível global, alertaram para o risco de aumento das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e da disseminação de microrganismos multirresistentes (MDR) (OPAS, 2021).

2.2. Durante a pandemia, foram prescritos antibióticos em aproximadamente 94-100% dos casos de COVID-19, apesar da falta de eficácia contra o vírus e da baixa incidência de infecções secundárias (10-15 %) (GASPAR et al., 2021).

2.3. Além disso, a disseminação de bactérias multirresistentes foi potencializado por fatores relacionados à assistência do paciente, aumento nas manipulações e no uso de dispositivos invasivos, como ventilação mecânica e tempo prolongado de internação, aliados também a fatores estruturais como superlotação dos hospitais e alta rotatividade de profissionais de saúde na assistência.

2.4. As enzimas do tipo KPC, serino-carbapenemases mais disseminadas no mundo, inclusive no Brasil, apresentam frequência variável, de acordo com a localização geográfica (KOPOTSA; OSEI SEKYERE; MBELLE, 2019; ZHANG et al., 2020). Após o aparecimento e propagação das KPCs, em 2008 foi descrita uma nova carbapenemase designada como “New Delhi Metalo-beta-lactamase” (NDM) (YONG et al., 2009), acompanhada também de uma rápida disseminação em diferentes países, sendo relatado o primeiro caso no Brasil em 2013 (CARVALHO-ASSEF et al., 2013). Recentemente, por meio de uma pesquisa em banco de cepas, observou-se que o gene codificante dessa enzima já circulava no Brasil desde 2012 em *Acinetobacter pittii* (DEGLMANN, 2019).

2.5. Outro grupo de carbapenemases que tem sido amplamente detectado, principalmente nas espécies do complexo *Acinetobacter baumannii*, são as oxacilinas, em particular a OXA-23. O complexo *A. baumannii* é considerado um dos grupos de patógenos mais importantes e frequentes causadores de IRAS (PILLONETTO et al., 2021).

2.6. Conforme recentemente apresentado na Nota Técnica conjunta da CGLAB / BrCAST e ANVISA n.347/2021, constatou-se um aumento de isolados bacterianos com perfil multirresistente aos antimicrobianos encaminhados aos laboratórios da rede SISLAB, e especialmente para as cepas do complexo *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, representando um aumento de cerca de 130% dos envios na comparação entre os anos de 2018 para 2019 e 2020 para 2021.

2.7. Apesar do contexto exposto já representar um cenário preocupante para a saúde pública do país, devido ao aumento da circulação de bactérias multirresistentes no território nacional e consequente da disseminação dos respectivos genes que conferem resistência por meio das enzimas NDM, KPC e, principalmente do gene OXA-23, recentemente, um novo desafio tem agravado a problemática: a coprodução de carbapenemases.

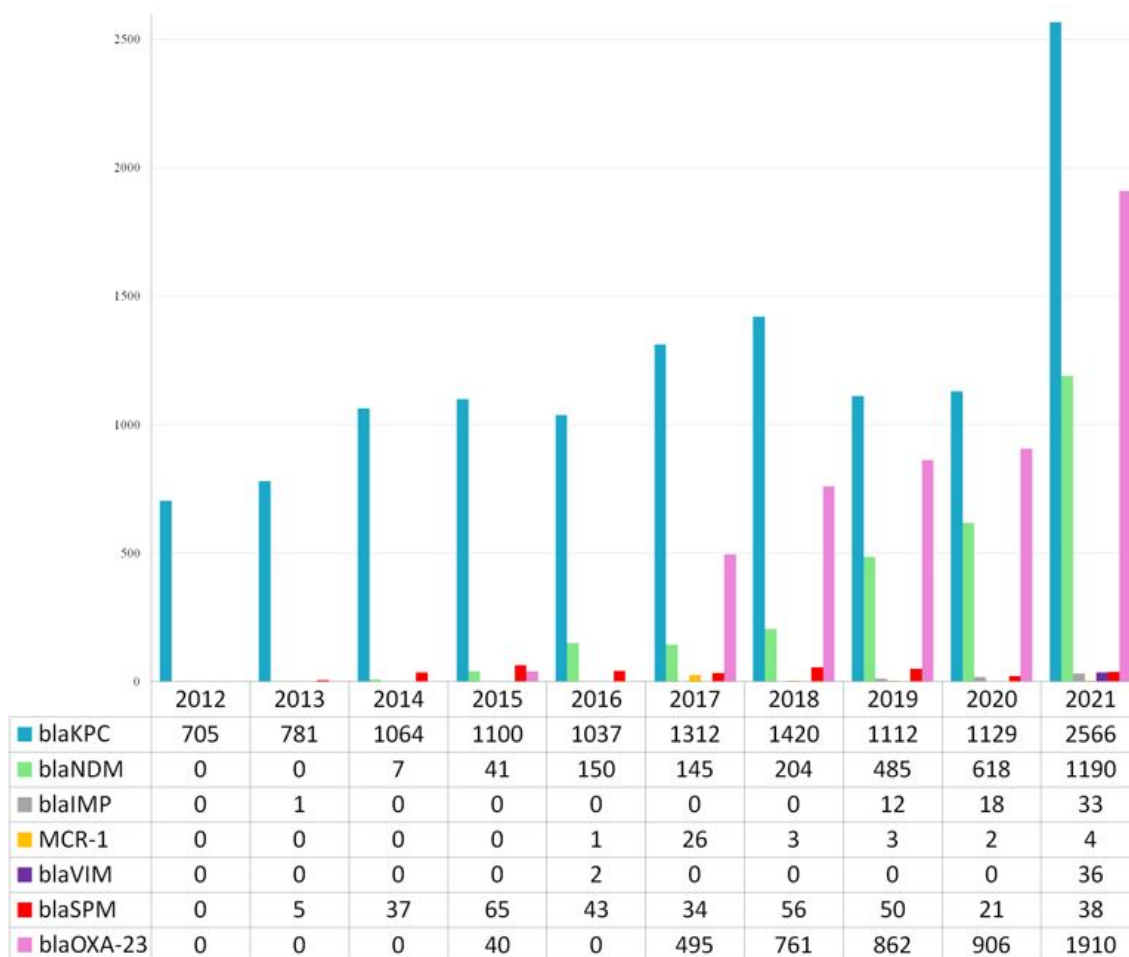
2.8. Em 2021, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) publicou um alerta epidemiológico acerca do surgimento e aumento de novas combinações de carbapenemases. O documento em questão relata as combinações de carbapenemases nos países da América Latina e Caribe no período da pandemia de COVID-19. Ainda de acordo com o documento, o risco de disseminação desses mecanismos de resistência é muito alto, devido à natureza plasmidial dos genes que codificam essas enzimas e ao fenótipo multirresistente (OPAS, 2021). As combinações podem ser variadas, porém uma das mais comuns é a coprodução de KPC e NDM (ROZALES et al., 2017; WINK et al., 2021)

2.9. A característica de coprodução de carbapenemases pode dificultar a interpretação dos testes fenotípicos comumente utilizados nos laboratórios, uma vez que devido as diferentes metodologias disponíveis para o diagnóstico e a dificuldade de padronização na saída de resultados, os dados gerados podem ser inconclusivos ou errôneos, e, eventualmente, prejudicar o correto direcionamento do tratamento do paciente.

3. PANORAMA DA DISPERSÃO E PREVALÊNCIA DOS PRINCIPAIS GENES DE RESISTÊNCIA RELACIONADOS À PRODUÇÃO DE CARBAPENEMASES

3.1. Uma análise do banco de dados do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do Laboratório Central de Saúde Pública do estado do Paraná (LACEN-PR), de janeiro de 2012 a dezembro de 2021, a partir de isolados multirresistentes enviados para pesquisa de genes de resistência, provenientes de seis estados brasileiros (Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Bahia), investigou 56.785 genes em 29.406 isolados, tendo sido detectados 20.523 genes. Deste total, 60% eram *bla*_{KPC}; 24% *bla*_{OXA-23}; 14% *bla*_{NDM}; 2% de *bla*_{SPM}; 0,3% de *bla*_{IMP}; 0,2% de *bla*_{VIM} e 0,2% de *mcr-1* (Figura 1). O Complexo *Klebsiella pneumoniae* foi o principal grupo carreador dos genes *bla*_{KPC} e também *bla*_{NDM}. O gene *bla*_{OXA-23} estava presente somente no complexo *A. baumannii*. Na análise retrospectiva, *bla*_{KPC} foi o gene mais frequente, independente do ano, porém com maior frequência relativa em 2021. Um aumento expressivo na frequência dos genes *bla*_{NDM} e *bla*_{OXA-23} pôde ser observado também no ano de 2021 (Figura 1). Esse aumento na detecção dos genes de resistência acompanhou o avanço da pandemia de COVID-19 no Brasil em 2021 (POLLY et al., 2022).

Figura 1: Distribuição da quantificação das carbapenemases nos anos de 2012 a 2021.



(ORICIL, A. G. G. et al. ASM Microbe, 2022. 2022-A-3872-MICROBE)

3.2. Além do aumento do número de bactérias multirresistentes durante os anos, observou-se também a crescente detecção de bactérias com dupla produção de carbapenemases a partir do ano de 2015, principalmente em isolados coprodutores de KPC e NDM (Figura 2).

Figura 2: Frequência de isolados albergado *bla*_{KPC} e *bla*_{NDM} estratificado por ano, de 2015 a 2021 no Brasil.



(BORTOLUZZI M., et al. ASM Microbe, 2022. 2022-A-3105-MICROBE).

3.3. Segundo os dados da região sul e centro-oeste, enviados ao LACEN-PR, o aumento no número de bactérias coprodutoras de carbapenemases foi de 382,5% considerando o período entre os anos de 2018 e 2019, pré-pandemia, e em comparação com o período de pandemia (2020-2021). A produção simultânea de bla_{KPC} e bla_{NDM} foi detectada principalmente em complexo *Klebsiella pneumoniae* (59,5%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (12,9%) e *Serratia marcescens* (8,8%). É possível observar o aumento da coprodução de carbapenemases a partir de 2017, mas, especialmente durante o período de pandemia onde o número de isolados com este perfil aumentou quase seis vezes.

3.4. A produção simultânea de KPC e NDM já tem sido relatada desde 2014 no Brasil, com disseminação em diferentes estados, como no Rio de Janeiro, Sergipe e Paraná (NAVA et al., 2018; PEREIRA et al., 2015; VIVAS et al., 2020) e, somente no Rio Grande do Sul, foram detectados 48 isolados (1,37%) (WINK et al., 2021). Outras combinações de coprodução de carbapenemases como como NDM e OXA-48-like e KPC e OXA-48-like, foram também encontradas na região sul do país, especificamente em bactérias da ordem Enterobacterales (ROZALES et al., 2017).

3.5. A coprodução de carbapenemases é detectada utilizando métodos fenotípicos e moleculares. Para os laboratórios de rotina, o protocolo tende a ser um desafio, visto que a obtenção dos resultados dos testes fenotípicos podem ser dificultosos, gerando informações errôneas para a vigilância e, principalmente, na interpretação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA). Além do mais, a criticidade deste cenário é agravada pelo difícil tratamento, por refletir na restrição ainda maior das poucas opções terapêuticas, uma vez que as cepas coprodutoras de KPC e NDM são resistentes à ceftazidima-avibactam.

3.6. A crescente frequência de NDM entre Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos no Brasil foi também observada em outros estudos. No sul do país, foi relatado o aumento de 4,2% em 2015 para 24% dos genes detectados em 2020, sendo a segunda carbapenemase mais comum, seguida da KPC (WINK et al., 2021). Já no Nordeste, outro estudo demonstrou a maior frequência de NDM em isolados resistentes aos carbapenêmicos, chegando a 50,3% das cepas (VIVAS et al., 2020).

3.7. A rapidez da disseminação global de carbapenemases do tipo NDM pode ser atribuída à propagação de vários plasmídeos epidêmicos em uma ampla gama de hospedeiros portadores do gene (LEE et al., 2016). Em alguns países a NDM já se tornou o grupo de carbapenemases mais frequente com 68,88% (TAWFICK et al., 2020). Ainda não foi possível determinar com precisão as causas do aumento da frequência de Enterobacterales produtores de NDM, mas estudos tem demonstrado que o uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia parece ter contribuído para esta situação. Em relação ao perfil do complexo *A. baumannii*, observou-se que, de 2018 a 2021, houve um aumento de 269% no número de isolados. Contudo, sem aumento importante na detecção de OXA-23, pois esta já se encontrava bastante elevada, indo de 95,7% para 98,4% em 2021. Em 2018, 34/164 (20,7%) dos isolados foram resistentes à polimixina B, em comparação com 39/444 (8,8%) em 2021. Uma investigação mais ampla precisa ser conduzida para melhorar a compreensão desta redução da resistência à polimixina. Já a resistência aos aminoglicosídeos aumentou, de 46% em 2018 para 79% em 2021 para gentamicina, e para amicacina atingiu um pico de 58% em 2020 (Figura 3).

Figura 3: Evolução da resistência à gentamicina e polimixina em isolados de complexo *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos nos anos pré-pandemia (2018-2019) e pandêmicos (2020-2021).



(DE ALMEIDA M., et al. ASM Microbe, 2022. 2022-A-3261-MICROBE).

3.8. Em um recente estudo, o complexo *A. baumannii* foi o agente com maior taxa de resistência aos carbapenêmicos, chegando a 81,4%. Além do mais, taxas de resistência a outros antimicrobianos como gentamicina (63%) e fluoroquinolonas (86%) tornam as opções terapêuticas escassas (DONALD et al., 2000). Estudos nos estados de São Paulo, Paraná e Rio de Janeiro pesquisaram genes de carbapenemase no complexo *A. baumannii* multirresistentes, e detectaram, respectivamente, 97,2%, 97,9% e 96,5% a presença do gene bla_{OXA-23} (DE OLIVEIRA et al., 2019; ROMANIN et al., 2019; TAVARES et al., 2019). Em consonância ao observado em outras regiões, e evidenciando a ampla circulação do gene em território nacional, o estudo Caldart e colaboradores, em 2019, demonstrou também a circulação do gene na Amazônia. Importante citar que em um hospital exclusivo para pacientes com COVID-19 no Rio de Janeiro, comparando o período pré-pandemia (2017-2019) com o período pandêmico (2020), observou o aumento de 108% nas infecções relacionadas a IRAS por complexo *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (POLLY et al., 2022).

3.9. Portanto, é importante considerar o aumento progressivo da frequência de bactérias resistentes em ritmo acelerado, e tendo este fato se tornado mais evidente durante a pandemia (POLLY et al., 2022). O aumento da frequência de cepas produtoras de NDM, coprodutoras de carbapenemases e alta detecção do complexo *A. baumannii* multirresistente nos hospitais, pode ser considerado um dos principais fatos de importância no contexto da AMR nos últimos dois anos.

3.10. De fato, para melhor vigilância, controle da AMR e qualidade do tratamento do paciente, é imprescindível a detecção correta e oportuna de bactérias multirresistentes nos laboratórios clínicos, a determinação específica dos mecanismos de resistência e testagem dos antibióticos disponíveis para tratamento, no menor tempo. Portanto, ressaltamos a importância da vigilância laboratorial integrada à vigilância epidemiológica, no intuito de viabilizar as ações de combate à AMR, e subsidiar o processo de tomada de decisão nas esferas de gestão e o estabelecimento de políticas públicas para a problemática possível.

4. DETECÇÃO LABORATORIAL DOS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA, TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS (TSA) E RECOMENDAÇÕES DO BRCAST

4.1. As recomendações deste documento foram desenvolvidas principalmente para uso rotineiro em laboratórios de análises clínicas e não abrange os procedimentos técnicos para identificação de mecanismos de resistência a nível molecular por laboratórios de referência ou especializados.

4.2. A triagem de possível produção de carbapenemase está definida no Quadro 1. Para Enterobacterales, o meropenem oferece a melhor combinação entre sensibilidade e especificidade em termos de detecção de produtores de carbapenemases, no entanto ertapenem tem excelente sensibilidade, mas pouca especificidade (BrCAST, 2018).

Quadro 1: Pontos de corte clínicos e para triagem de Enterobacterales produtores de carbapenemases (de acordo com a metodologia do BrCAST/EUCAST).

	CIM (mg/L)		Diâmetro de halo (mm) disco 10µg	
	Pontos de corte clínicos (S/I)	Valores de corte para triagem de resistência	Pontos de corte clínicos (S/I)	Valores de corte para triagem de resistência
Meropenem	≤ 2	> 0,12 ¹	≥ 22	<28 ^{1,2}
Ertapenem	≤ 0,5	>0,12 ¹	≥25	<25 ¹

¹ Os pontos de corte mencionados para Enterobacterales são indicativos para pesquisa de mecanismos de resistência, diferentes dos pontos de corte para classificação de susceptibilidade;

² Isolados com 25-27 mm só necessitam ser investigados para produção de carbapenemases se forem resistentes a piperacilina+tazobactam. Investigação de carbapenemases é sempre necessária se o diâmetro da zona para meropenem for < 25 mm.

Legenda: CIM: Concentração Inibitória Mínima; mm: milímetro; mg: miligrama; µg> micrograma L: litro.

Fonte: Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. Disponível em: <http://brcast.org.br/documentos/>

4.3. É importante ressaltar que, para Enterobacterales, os pontos de corte de triagem para resistência são diferentes dos pontos de corte clínicos. Os pontos de corte para triagem são utilizados para detectar resistência nos isolados, enquanto que clínicos são utilizados com finalidade terapêutica. Sendo assim, quando utilizados pontos de corte clínicos como critério para realizar pesquisa de mecanismos de resistência (nos isolados resistentes) pode ocorrer perda na detecção do mesmo. Por isso, é essencial que cada laboratório entenda a epidemiologia local de resistência e defina a finalidade da investigação.

4.4. Para *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas* spp. o BrCAST/EUCAST não definem pontos de corte específicos para triagem de mecanismos de resistência. Entretanto, pode-se utilizar os pontos de corte clínicos para meropenem ou imipenem, uma vez que, o ponto de corte clínico coincide com o epidemiológico (ECOFF do inglês “epidemiological cut-off values”).

Quadro 2: Pontos de corte clínicos para *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. para meropenem e imipenem (de acordo com a metodologia do BrCAST/EUCAST).

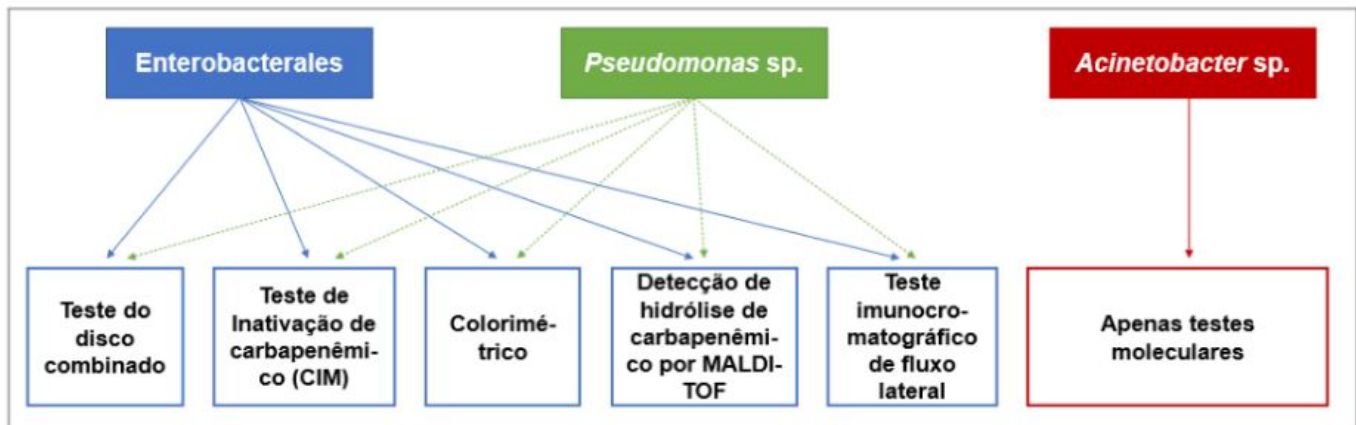
	Meropenem		Imipenem	
	CIM (mg/L)	Diâmetro do halo de inibição (mm) com discos de 10 µg	CIM (mg/L)	Diâmetro do halo de inibição (mm) com discos de 10 µg
<i>Pseudomonas</i> spp.	>2	<24	>4	<20
<i>Acinetobacter</i> spp.	>2	<21	>4	<21

Legenda: CIM: Concentração Inibitória Mínima; mm: milímetro; mg: miligrama; µg> micrograma L: litro.

Fonte: Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. Disponível em: <http://brcast.org.br/documentos/>

4.6. Uma vez detectada sensibilidade reduzida aos carbapenêmicos, os métodos fenotípicos para detecção de carbapenemases devem ser aplicados, conforme descritos na Figura 4.

Figura 4: Métodos fenotípicos para Enterobacterales, *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp.



4.6. Os testes fenotípicos estão acessíveis para consulta no documento “Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica”, versão 2.0 de julho de 2017, disponível no sítio eletrônico <http://brcast.org.br/documentos/>. Atualmente não há testes fenotípicos validados para carbapenemase tipo OXA-23 que forneça resultados satisfatórios para a detecção/identificação dessas carbapenemases em *Acinetobacter* spp. Dessa forma, devem ser utilizados métodos genotípicos para a caracterização (BrCAST, 2018). Destacamos que a resistência aos carbapenêmicos, principalmente para o complexo *Acinetobacter baumannii*, normalmente é associada à produção de carbapenemases tipo OXA-23 no Brasil.

4.7. Importante ressaltar que os testes descritos no fluxograma apresentam melhor performance para Enterobacterales quando comparado com *Pseudomonas* spp., tendo valor apenas para os testes iniciais para *Pseudomonas* spp. Neste caso, o teste imunocromatográfico pode auxiliar na pesquisa de mecanismos de resistência, porém, metalo-beta-lactamases como SPM (São Paulo Metalo-beta-lactamase) não são detectadas e representam 25% das carbapenemases em *Pseudomonas* spp. (GAL; 2012 a 2019). Dessa forma, deve-se utilizar os testes fenotípicos associados a testes moleculares para *Pseudomonas* spp. Também é importante ressaltar que para este gênero, a resistência aos carbapenêmicos pode ser mediada por múltiplos mecanismos cromossômicos (bomba de efluxo ativo, alteração ou deficiência de porina) (BrCAST, 2018).

4.8. Alguns testes baseados em inativação de carbapenêmico, tais como mCIM e eCIM, sendo eCIM apenas para Enterobacterales, permitem a diferenciação de carbapenemases do tipo serino daquelas do tipo metalo-beta-lactamase, mas não mostram de forma consistente a identificação de cepas que coproduzem KPC e NDM. O documento para detecção de mecanismos de resistência do BrCAST-EUCAST indica que a coprodução de carbapenemases do tipo serino e metalo-beta-lactamase pode ser realizada testando-se os discos combinados. Para tanto é

necessário utilizar quatro discos de meropenem, sendo um deles sem inibidores, um adicionado de ácido dipicolínico ou EDTA, outro de ácido fenilborônico (AFB), e um quarto disco com ambos inibidores.

4.9. Estudos recentes, evidenciou que isolados coprodutores de KPC e NDM podem apresentar fenótipo com aumento de halo apenas com AFB, apenas com EDTA ou não apresentar aumento de halo com nenhum dos dois inibidores separadamente. Esse trabalho também obteve dados preliminares que sugerem que a identificação de *Klebsiella* spp. coprodutoras de KPC e NDM pode ser realizada com 100% de sensibilidade e 96,1% de especificidade quando a diferença entre o halo de inibição obtido com o disco de meropenem com EDTA+AFB e o maior halo com um único inibidor (EDTA ou AFB) é igual ou maior que 5 mm (LIMA, 2021).

4.10. Apesar da literatura vigente apresentar estudos que comprovam a utilização de EDTA e tazobactam como bloqueadores para identificar serino e metalo-beta-lactamases (DORTET; POIREL; NORDMANN, 2012), esta prática não tem sido utilizada na rotina laboratorial. O Blue-Carba, teste fenotípico rápido para a detecção da produção de carbapenemases em Enterobacterales e *Pseudomonas* spp., tal como descrito originalmente (PIRES; NOVAIS; PEIXE, 2013), não diferencia os grupos de carbapenemases. Logo, uma opção para detecção rápida e simultânea de carbapenemases é possível através dos testes imunocromatográficos (BrCAST, 2018; JOSA et al., 2021).

Técnica imunocromatográfica de fluxo lateral

4.11. Os kits comerciais pesquisam diferentes carbapenemases a partir de colônias isoladas, em um ensaio rápido, de no máximo 20 minutos, e com poucas etapas. São capazes de identificar as carbapenemases dos tipos OXA-48-like, KPC, VIM, NDM e IMP, com algumas diferenças de configuração do teste dependendo do fabricante.

4.12. Os testes imunocromatográficos, também conhecidos como testes rápidos, são uma ferramenta importante para detecção das carbapenemases mais comuns em um laboratório de microbiologia hospitalar e rotina. As duas marcas de testes disponíveis no Brasil apresentam sensibilidade de 100% para KPC-2, mas de 93,1% a 96,6% para NDM-1 ao testar Enterobacterales (BAEZA et al., 2019). Além disso, são capazes de detectar coprodução de carbapenemases em um único ensaio (BOGAERTS et al., 2020; KON et al., 2021; RÖSNER et al., 2019).

4.13. Os kits também podem ser utilizados em BGN não fermentadores, como *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. com boa performance (KON et al., 2021; RÖSNER et al., 2019), porém, nas atuais circunstâncias epidemiológicas, não recomendamos o uso destes ensaios de forma isolada para a detecção de carbapenemases no complexo *A. baumannii*, pois como já mencionado anteriormente, as carbapenemases mais prevalentes dessas cepas (em particular OXA-23) não estão incluídas no espectro de detecção destes testes.

4.14. O custo dos testes de imunocromatografia é inferior àquele dos ensaios moleculares automatizados, porém, superior a outros testes fenotípicos, e dos testes moleculares *in house*. Ainda assim, é uma ferramenta que diferencia as carbapenemases de forma rápida e precisa, viabilizando melhores resultados clínicos por meio de terapia direcionada (JOSA et al., 2021).

5. ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR BGN PRODUTORES DE CARBAPENEMASE PARA TESTAGEM NOS LABORATÓRIOS

5.1. A resistência aos carbapenêmicos é frequentemente associada à resistência a outras classes de antimicrobianos. Em um estudo multicêntrico em cepas de Enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos, mostrou que a sensibilidade à ceftazidima-avibactam pode ser superior 90% (em caso de expressão de KPC ou OXA-48, excluindo as metaloenzimas). Para aminoglicosídeos, a sensibilidade à amicacina chega a 50% e gentamicina a 40%; tigeciclina a 85%; e colistina a 80%. É importante que essas opções de drogas sejam testadas nos laboratórios clínicos, para oferecer mais opções de antimicrobianos e direcionar o melhor tratamento (DURANTE-MANGONI; ANDINI; ZAMPINO, 2019; SHEU et al., 2019).

Ceftazidima-avibactam

5.2. A combinação de ceftazidima com o inibidor de betalactamase avibactam possui ponto de corte para microdiluição em caldo e disco difusão na Tabela de Pontos de Corte - BrCAST 2022. A utilização deste antimicrobiano foi associado a altas taxas de sucesso terapêutico em infecções causados por Enterobacterales e *Pseudomonas* sp. resistentes aos carbapenêmicos, quando o microrganismo não era produtor de metalo-beta-lactamases. É um antibiótico bem tolerado e com um perfil de segurança semelhante ao das cefalosporinas injetáveis (SHIRLEY, 2018). Mesmo com boa atividade antimicrobiana, é recomendada a utilização a partir da comprovação da sensibilidade *in vitro*, visto que microrganismos resistentes à ceftazidima-avibactam podem ser observados quando existe a produção de metalo-beta-lactamase, expressão de algumas variantes de KPC e alta expressão de KPC-3 (ZHANG et al., 2020). Além disso, a resistência em *Pseudomonas aeruginosa* pode variar de 2,9 a 18% (WANG et al., 2020).

5.3. Para bactérias produtoras de metalo-beta-lactamase ou coprodutoras de KPC e NDM resistentes às polimixinas, tem sido avaliada a combinação da terapia de ceftazidima-avibactam com aztreonam apoiado por ensaios de sinergismo, apresentando redução importante da mortalidade. A infusão dos dois antimicrobianos deve ser realizada de forma simultânea (FALCONE et al., 2021) e está sugerida em guidelines europeus e americanos para o tratamento de microrganismos pan-resistentes. Entretanto, é importante ressaltar que ainda não há padronização oficial para realização destes testes pelo BrCAST nem pelo EUCAST.

5.4. Recentemente, um estudo do Brasil padronizou um método simples para avaliar a atividade da combinação aztreonam-avibactam em *Klebsiella* spp. utilizando a pré-difusão combinada. Na prática, um disco de CAZ-AVI (14 µg) é aplicado sobre a superfície não inoculada do ágar Mueller-Hinton e o conjunto é incubado por 2 horas a 36°C. A seguir, o disco é removido, o inóculo bacteriano é aplicado, e um disco de aztreonam (30 µg) é posicionado exatamente no mesmo local onde estava o disco de CAZ—AVI. Após incubação por 16 a 20 horas, a leitura e observação de diâmetros ≥ 23 mm indicam concentração inibitória mínima para aztreonam-avibactam ≤ 1 mg/L. Apesar de não haver ponto de corte no BrCAST-EUCAST para aztreonam-avibactam, o ponto de corte para aztreonam é de 1 mg/L, o que subsidia o uso da combinação aztreonam-ceftazidima-avibactam na ausência de outras alternativas terapêuticas (LIMA, et al., 2022).

5.5. Quando bem aplicado, a combinação apresenta uma alternativa com bons resultados iniciais, considerando o contexto das infecções por bactérias multiresistentes com poucas possibilidades de tratamento (YASMIN et al., 2020). Entretanto, esta opção não deve ser vista como uma recomendação e sim como uma alternativa nos casos de ausência de outras opções, pois ainda se encontra em ensaios de fase 3.

Aminoglicosídeos

5.6. Os aminoglicosídeos são eficazes para infecções no trato urinário e no tratamento de bacteremia, e menos úteis contra infecções de tecidos moles e abdominais devido à sua penetração limitada nos tecidos (FRITZENWANKER et al., 2018). Para as bactérias Gram-negativas, os pontos de corte estão disponíveis para amicacina, gentamicina e tobramicina (BrCAST, 2022).

5.7. Importante ressaltar, que para infecções sistêmicas os aminoglicosídeos devem ser usados em combinação com outro antimicrobiano ativo (BrCAST, 2022).

Polimixinas

5.8. A polimixina B e a colistina estão sendo cada vez mais usadas como opções terapêuticas de última linha contra uma série de bactérias multirresistentes. Mesmo assim, as bactérias Gram-negativas empregam várias estratégias para se proteger, incluindo modificações de lipopolissacarídeos, bombas de efluxo, formação de cápsulas e a superexpressão da proteína de membrana externa OprH (OLAITAN; MORAND; ROLAIN, 2014). Independente do mecanismo de resistência, é imprescindível a realização do teste de susceptibilidade à polimixina nos laboratórios, especialmente para as bactérias multirresistentes. Dessa forma, é recomendado o uso da microdiluição em caldo como método padrão ouro (BrCAST, 2021). Estudos publicados mostraram que outros métodos como diluição em ágar, difusão em disco, difusão em gradiente e os sistemas automatizados apresentam níveis inaceitáveis de erro em comparação com o método de referência (TURNIDGE; SEI; MOUTON, 2019).

5.9. Se houver resistência às polimixinas, em *Pseudomonas aeruginosa* ou no complexo *Acinetobacter baumannii*, enviar ao LACEN da região para confirmação. No caso de Enterobacterales, a resistência às polimixinas tem se mostrado cada vez mais comum e a orientação para envio ou não do isolado deve seguir as recomendações previstas nos documentos de cada estado.

Tigeciclina

5.10. Possui atividade de amplo espectro contra patógenos gram-positivos e gram-negativos, incluindo aqueles resistentes aos carbapenêmicos (com exceções de *P. aeruginosa*, *Morganella morganii*, espécies de *Proteus* spp. e de *Providencia* spp.) (STEIN; BABINCHAK, 2013).

5.11. Para tigeciclina, os pontos de corte de diâmetro do halo de inibição e método para determinação da CIM são validados apenas para *Escherichia coli* e *Citrobacter koseri* (sendo para *C. koseri* apenas CIM). Para análise da tigeciclina em *Acinetobacter* spp., vide Nota Técnica nº 347/2021 - CGLAB/DAEVS/SVS/MS, que dispõe de orientações para auxiliar no teste de sensibilidade a antimicrobianos frente a isolados de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos.

6. COORDENADORES, EQUIPE TÉCNICA E REVISORES**6.1. Coordenadores**

6.2. Ana Paula Assef: Coordenadora do Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar - FIOCRUZ

6.3. Thiago Ferreira Guedes: Coordenador da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB/DAEVS/SVS/MS

6.4. Daniel Wagner Santos - Coordenador Clínico BrCAST

6.5. Magda Machado de Miranda Costa: Gerente de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS/GGTES/ANVISA

6.6. Marcelo Pillonetto: Coordenador Geral do BrCAST

6.7. Equipe técnica e revisores

6.8. André Mario Doi - Membro do Comitê Geral BrCAST / Subcomitê para microorganismos sem ponto de corte BrCAST / Subcomitê de revisão de documentos BrCAST

6.9. Eduardo de Souza Alves - Consultor da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB/DAEVS/SVS/MS

6.10. Jorge Luiz Mello Sampaio - Representante do BrCAST no EUCAST; Membro do Subcomitê para microorganismos sem ponto de corte e do Subcomitê de revisão de documentos BrCAST

6.11. Letícia Kraft - Consultora da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB/DAEVS/SVS/MS

6.12. Lilian de Souza Barros - Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária - GVIMS/GGTES/ANVISA

6.13. Luciana Silva da Cruz - Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária - GVIMS/GGTES/ANVISA

6.14. Marcelo Pillonetto: Bacteriologista - Laboratório Central do Estado do Paraná - LACEN/PR

6.15. Mara Rúbia Santos Gonçalves - Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária - GVIMS/GGTES/ANVISA

6.16. Renata Tigulini de Souza Peral - Consultora da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB/DAEVS/SVS/MS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1. BAEZA, L. L. et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacterales with proposal of a new algorithm. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 25, n. 10, 2019.

7.2. BIANCO, G. et al. Occurrence of multi-carbapenemases producers among carbapenemase-producing Enterobacterales and in vitro activity of combinations including cefiderocol, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and aztreonam in the COVID-19 era. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 21 jan. 2022.

7.3. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. v. 2, 2018. Disponível em: < <http://brcast.org.br/documentos/> >. Acesso em: 09 fevereiro 2022.

7.4. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. v. 12.0, 2022. Disponível em: << <http://brcast.org.br/documentos/> >. Acesso em: 27 abril 2022.

7.5. BOGAERTS, P. et al. Comparison of two multiplex immunochromatographic assays for the rapid detection of major carbapenemases in Enterobacterales. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 75, n. 6, 2020.

7.6. BORTOLUZZI M., NICLEVISCZ L., LEMOS L., PERCHE M., SANTOS M., SIEBRA C., BERNARDI G., AREND L., PERAL R., DAL LIN A., KULEK D., GONÇALVES G., GAIO T., PILLONETTO M. 2022. Increased Detection of Double-Production of Carbapenemase Genes in Isolates Sent to a Reference Laboratory in Brazil During the Pre-Pandemic and Pandemic Periods. 2022-A-3105-MICROBE.

7.7. CALDART, R. V. et al. *Acinetobacter baumannii* infections in amazon region driven by extensively drug resistant international clones, 2016-2018. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 114, n. 11, 2019.

- 7.8. CARVALHO-ASSEF, A. P. D. ALINCOURT et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2013.
- 7.9. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. *Current*, 2013.
- 7.10. DE ALMEIDA M., ALTENBURGER M., BOTTCHER L., NAKAMURA G., COLOMBARI G., MACHADO A., SIEBRA C., BERNARDI G., AREND L., PERAL R., GAIO T., GONÇALVES G., KULEK D., DAL LIN A., PILLONETTO M. 2022. Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter baumannii* During the Pandemic Period. 2022-A-3261-MICROBE.
- 7.11. DE OLIVEIRA, E. A. et al. High rate of detection of OXA-23-producing *Acinetobacter* from two general hospitals in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, 2019.
- 7.12. DEGLMANN, R. C. et al. Earliest identification of new delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1) in *Acinetobacter pittii* in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, 2019.
- 7.13. DURANTE-MANGONI, E.; ANDINI, R.; ZAMPINO, R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019.
- 7.14. DONALD, H. M. et al. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA β -lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 44, n. 1, 2000.
- 7.15. DORTET, L.; POIREL, L.; NORDMANN, P. Rapid identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 12, 2012.
- 7.16. FALCONE, M. et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam plus Aztreonam in Patients with Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clinical Infectious Diseases*, v. 72, n. 11, 2021.
- 7.17. FRITZENWANKER, M. et al. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2018.
- 7.18. GASPAR, G. G. et al. Pre-and post-covid-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, 2021.
- 7.19. JOSA, D. et al. 1251. Comparative Evaluation of Phenotypic Synergy Tests vs. Resist-4 O.K.N.V® and NG Test Carba 5® Lateral Flow Immunoassays for the Detection and Differentiation of Carbapenemases in Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 8, n. Supplement_1, 2021.
- 7.20. KON, H. et al. Multiplex lateral flow immunochromatographic assay is an effective method to detect carbapenemases without risk of OXA-48-like cross reactivity. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 20, n. 1, 2021.
- 7.21. KOPOTSA, K.; OSEI SEKYERE, J.; MBELLE, N. M. Plasmid evolution in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2019.
- 7.22. LIMA, K. O. Caracterização molecular e fenotípica de *Klebsiella* spp. produtoras de NDM. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. 2021.
- 7.23. LIMA, K. O. et al. A simple disk pre-diffusion test to predict in vitro aztreonam/avibactam activity against NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* complex. *Jornal de resistência antimicrobiana global*, v. 28, p. 49-52, 2022.
- 7.24. NAVA, R. G. et al. New sequence type in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring the bla NDM-1 -encoding gene in Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 79, 2019.
- 7.25. NOTA TÉCNICA CONJUNTA CGLAB, BrCAST e ANVISA, nº 347/2021: testes de sensibilidade para *Acinetobacter* spp. Brasília, 2021.
- 7.26. OLAITAN, A. O.; MORAND, S.; ROLAIN, J. M. Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 2014.
- 7.27. Organización Panamericana de La Salud (OPS/OMS). Alerta Epidemiológica - Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe. 2021.
- 7.28. PEREIRA, P. S. et al. Coproduction of NDM-1 and KPC-2 in *Enterobacter hormaechei* from Brazil. *Microbial Drug Resistance*, v. 21, n. 2, 2015.
- 7.29. PILLONETTO, M. et al. The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. *Frontiers in Public Health*, v. 8, 2021.
- 7.30. POLLY, M. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *American Journal of Infection Control*, v. 50, n. 1, 2022.
- 7.31. QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 2007.
- 7.32. ROMANIN, P. et al. Multidrug- And Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Hospital from Brazil- And Importance of Carbapenemase Encoding Genes and Epidemic Clonal Complexes in a 10-Year Study. *Microbial Drug Resistance*, v. 25, n. 9, 2019.
- 7.33. RÖSNER, S. et al. Evaluation of a novel immunochromatographic lateral flow assay for rapid detection of OXA-48, NDM, KPC and VIM carbapenemases in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Medical Microbiology*, v. 68, n. 3, 2019.
- 7.34. ROSSI, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 9, 2011.
- 7.35. ROZALES, F. P. et al. Characteristics of Enterobacteriaceae Isolates Coharboring Distinct Carbapenemase Genes. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2017.
- 7.36. ORICIL A. G. G., PAULA A. P., GASPAR B., RAMOS E. N., FERNANDES P. A., GONÇALVES G., GAIO T., DAL LIN A., SIEBRA S., BERNARDI G., AREND L., PERAL R., KULEK D. N. O., PILLONETTO M. 2022. Analysis of 50.000+ Antimicrobial Resistance Genes from 2012 to 2021, at a Regional Reference Laboratory in Brazil. *American Society for Microbiology (ASM Microbe)*. 2022-A-3872-MICROBE.
- 7.37. SHIRLEY, M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*, v. 78, n. 6, 2018.
- 7.38. SHEU, C. C. et al. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Frontiers in Microbiology*, 2019.

- 7.39. STEIN, G. E.; BABINCHAK, T. Tigecycline: An update. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2013.
- 7.40. TAVARES, L. C. B. et al. Emergence and persistence of high-risk clones among MDR and XDR A. *baumannii* at a Brazilian teaching hospital. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, n. JAN, 2019.
- 7.41. TAWFICK, M. M. et al. The emergence of carbapenemase bla NDM genotype among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates from Egyptian cancer patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 39, n. 7, 2020.
- 7.42. TURNIDGE, J.; SEI, K.; MOUTON, J. Polymyxin Susceptibility Testing and Breakpoint Setting. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. v. 1145. 2019.
- 7.43. VIVAS, R. et al. Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-and new delhi metallo-beta-lactamase-positive *K. pneumoniae* in sergipe, Brazil, and combination therapy as a potential treatment option. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, 2020.
- 7.44. WANG, Y. et al. Resistance to ceftazidime–avibactam and underlying mechanisms. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2020.
- 7.45. WENCEWICZ, T. A. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *Journal of Molecular Biology*, 2019.
- 7.46. WINK, P. L. et al. Increased frequency of bla NDM in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 52, n. 1, 2021.
- 7.47. YASMIN, M. et al. Monitoring ceftazidime-avibactam and aztreonam concentrations in the treatment of a bloodstream infection caused by a multidrug-resistant enterobacter sp. carrying both *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-4 and new delhi metallo-β-lactamase-1. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 4, 2020.
- 7.48. YIGIT, H. et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 45, n. 4, 2001.
- 7.49. YONG, D. et al. Characterization of a new metallo-β-lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, n. 12, 2009.
- 7.50. ZANFORLIN L., HECK J., AMORIM L., DE ARAUJO L., KULEK D., GAIO T., DAL LIN A., BERNARDI G., SIEBRA G., AREND L., PERAL R., GONÇALVES G., PILLONETTO M. Increase of Antimicrobial Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* During the Covid-19 Pandemic. Washington, D.C. American Society for Microbiology (ASM Microbe) 2022. 2022-A-3058-MICROBE.
- 7.51. ZHANG, X. et al. Prevalence and distribution characteristics of blaKPC-2 and blaNDM-1 genes in *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Drug Resistance*, v. 13, 2020.
- 7.52. ZHANG, P. et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 1, 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Ferreira Guedes, Coordenador(a)-Geral de Laboratórios de Saúde Pública substituto(a)**, em 28/07/2022, às 19:18, 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 **Breno Leite Soares, Diretor(a) do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde**, em 29/07/2022, às 17:08, 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 **Araldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 02/08/2022, às 21:18, 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 **Marcelo Pilonetto, Usuário Externo**, em 03/08/2022, às 13:02, 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 08/08/2022, às 08:58, 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 **0028220258** e o código CRC **625E0B69**.