

# Boletim Epidemiológico

2

Volume 55 | 17 jan. 2024

## Microrganismos resistentes aos carbapenêmicos e sua distribuição no Brasil, 2015 a 2022

### SUMÁRIO

- 1 Introdução
- 2 Ações do Brasil para enfrentamento da RAM
- 3 Métodos
- 5 Resultados e discussão
- 14 Considerações finais e recomendações
- 15 Referências

#### Ministério da Saúde

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente  
SRTVN Quadra 701, Via W5 – Lote D,  
Edifício PO700, 7º andar  
CEP: 70.719-040 – Brasília/DF  
E-mail: [svs@saude.gov.br](mailto:svs@saude.gov.br)  
Site: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

### INTRODUÇÃO

A Resistência aos Antimicrobianos (RAM) constitui uma ameaça à saúde pública devido ao aumento da presença e da distribuição de microrganismos multirresistentes (MDR) aos antimicrobianos disponíveis. Seu desenvolvimento em microrganismos é um fenômeno esperado, ocorrendo naturalmente em razão da variabilidade genética e da interação bacteriana no meio ambiente. Esse processo acelera-se em consequência da pressão seletiva decorrente do uso indiscriminado de antimicrobianos na saúde humana, na saúde animal e na produção de alimentos.<sup>1</sup>

Soma-se a isso o descarte inadequado de medicamentos, a contaminação do solo e da água, as mudanças climáticas e a diminuição de pesquisas em novos antimicrobianos, sendo o último a ser descoberto em 2015, o Teixobactin,<sup>2</sup> além de fatores que potencializam o desenvolvimento de mecanismos de resistência, colocando em risco os avanços na terapêutica medicamentosa dos últimos anos.<sup>3</sup>

O impacto econômico e social do aumento da resistência a antimicrobianos deve ser considerado, uma vez que está associado ao aumento do tempo de internação, do custo e da complexidade dos tratamentos e dos óbitos relacionados às infecções bacterianas.<sup>4</sup> A RAM também ameaça o alcance dos Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável (ODS), principalmente aqueles que tratam do ODS 3 – Saúde e Bem-Estar.<sup>5</sup>

Mundialmente, a RAM tornou-se uma das principais causas de morte. Estudo publicado na *The Lancet* em 2022, que analisou os dados de 204 países e territórios no ano de 2019, estimou em 4,95 milhões o número de mortes atribuídas à RAM e em 1,27 milhões de mortes associadas diretamente a infecções por microrganismos resistentes a medicamentos. Avalia-se que uma em cada cinco mortes relacionadas à RAM ocorreu em crianças com menos de 5 anos, muitas vezes ocasionadas por infecções

previamente tratáveis. Nesse mesmo estudo observou-se que os principais patógenos associados aos óbitos por RAM são *Escherichia coli*, seguido por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, Complexo *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, responsáveis por 929 mil mortes atribuíveis à RAM e 3,57 milhões de mortes associadas à RAM.<sup>6</sup>

A pandemia de covid-19 contribuiu globalmente com a aceleração do desenvolvimento da resistência, assim como alterou a dispersão e a prevalência dos MDRs, sobretudo devido ao aumento exponencial das internações hospitalares e ao uso abusivo de antimicrobianos. No Brasil, a RAM é um problema de saúde pública relevante, com aumento da prevalência de MDR em Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (Iras).<sup>7-9</sup>

A Vigilância Laboratorial (VL) é fundamental para a detecção e a caracterização oportuna de surtos infecciosos, na identificação de novos mecanismos de resistência e para a compreensão dos padrões e das tendências deste fenômeno nos serviços de saúde do País. Do mesmo modo, é um instrumento primordial para o desencadeamento de ações coordenadas e oportunas envolvendo as vigilâncias epidemiológica e sanitária, a assistência farmacêutica e a segurança do paciente.<sup>10,11</sup>

Atualmente, o Ministério da Saúde utiliza o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) para coleta das informações da VL de RAM no País. O GAL, criado em 2009, é um sistema informatizado de gerenciamento das rotinas das análises laboratoriais desenvolvido para a Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (RNLSP) e aplicado aos exames/ensaios de interesse da vigilância em saúde e ambiente definidos conforme os protocolos do Ministério da Saúde.<sup>12</sup>

O aprimoramento da VL nos últimos anos e a qualificação dos dados laboratoriais possibilitaram observar um aumento qualitativo e quantitativo de isolados de bactérias com perfil de multirresistência durante a pandemia de covid-19, conforme publicado na Nota Técnica Conjunta nº 74/2022 da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/SVSA/MS), do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a qual alerta sobre o aumento da RAM no Brasil. Esses dados reforçam a preocupação com a disseminação de bactérias Gram-negativas, como as citadas acima, principalmente as produtoras de carbapenemases. Essas substâncias, se produzidas, conferem resistência aos carbapenêmicos, medicamentos de última linha utilizados para o tratamento de infecções graves.

A vigilância desse mecanismo de resistência é fundamental para orientar as medidas de controle e prevenção da RAM no País.<sup>13</sup>

Nesta edição do *Boletim epidemiológico especial de resistência aos antimicrobianos*, são apresentados os dados sobre a detecção de carbapenemases no Brasil a partir da base de dados laboratoriais do GAL, possibilitando analisar o avanço da identificação desses mecanismos de resistência durante o período de 2015 a 2022. Foram analisados os microrganismos de maior importância clínica (Enterobacterales, Complexo *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*).

## ■ AÇÕES DO BRASIL PARA ENFRENTAMENTO DA RAM

O Sistema Único de Saúde (SUS) é pioneiro em ações e estratégias de promoção e preservação da saúde da população diretamente relacionadas à prevenção da RAM. No âmbito da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), destacam-se a Vigilância Laboratorial, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), a análise da situação de saúde da população e a vigilância de doenças de notificação compulsória – incluindo a disponibilização gratuita de tratamento –, bem como a preparação e a resposta às emergências em saúde pública.<sup>14</sup>

A SVSA exerce papel estratégico no fortalecimento das ações de vigilância epidemiológica, incluindo doenças transmitidas por vetores, PNI, prevenção e controle de doenças imunopreveníveis, controle de zoonoses e vigilância de doenças emergentes. A Secretaria atua de forma transversal e transdisciplinar, articulando-se com as seguintes áreas: vigilância sanitária, meio ambiente, assistência farmacêutica, atenção primária à saúde, saúde digital e complexo econômico industrial da saúde.

A Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (CGLAB/SVSA/MS) é responsável por coordenar a RNLSP, formada pelo conjunto dos laboratórios de saúde pública nos três níveis de gestão em saúde, distribuídos entre Laboratórios de Referência Nacional (LRN), Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) e Laboratórios Municipais.

A CGLAB define e participa de estratégias para detecção e controle da RAM, como a Sub-Rede Analítica de Resistência Microbiana (Rede RM), estabelecida em 2004 em cooperação com a Anvisa e a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas).

Em 2015, com a publicação do Plano de Ação Global, a OMS convidou os estados-membros a elaborarem e a publicarem seus planos de ação para o combate e a prevenção da RAM. Assim, o Brasil assumiu o acordo com a Aliança Tripartite, constituída pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização Mundial da Saúde Animal (OMSA) e a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO), e por intermédio da CGLAB iniciou o processo de elaboração do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única (PAN-BR). A publicação do PAN-BR no País foi determinante para impulsionar as ações de prevenção da RAM no contexto da intersectorialidade entre as áreas pertinentes à pauta.<sup>15</sup>

O PAN-BR foi publicado em 2018 com objetivos e ações estratégicas pactuadas entre diferentes áreas da saúde humana e animal, ambiente, educação, saneamento, higiene e desenvolvimento tecnológico voltados à ampliação do conhecimento, da conscientização e da estruturação de áreas de vigilância e controle das Iras. Tais objetivos, no âmbito da abordagem "Uma Só Saúde", são fundamentais para retardar o avanço da RAM e preservar a capacidade de tratamento e seu acesso pela população.<sup>15</sup>

No mesmo ano, o Brasil aderiu ao Sistema Global de Vigilância da Resistência Antimicrobiana da OMS (Glass, do inglês Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) e ampliou os esforços relativos à estratégia nacional de vigilância da RAM hospitalar e comunitária. Nesse mesmo período iniciou o BR-Glass, projeto-piloto destinado a padronizar e a sistematizar a coleta e a análise de dados de resistência aos antimicrobianos provenientes de ambientes hospitalares. O piloto foi realizado no Estado do Paraná e atualmente está em fase de ampliação para outros estados do País.<sup>11</sup>

Alinhado ao PAN-BR, o País desenvolve ações de estruturação de vigilância em saúde para enfrentamento da resistência aos antimicrobianos, compreendendo investimentos em infraestrutura dos laboratórios de saúde pública, qualificação profissional, engajamento social, Programa de Controle de Infecções relacionadas a ambientes de saúde, fomento de pesquisas, uso racional de medicamentos e coleta e análise de dados voltados à compreensão do cenário epidemiológico nacional e regional a fim de subsidiar a tomada de decisão. Ressaltam-se ainda as discussões em "Uma Só Saúde", com destaque para projetos conjuntos entre MS, Mapa, Anvisa e instituições de pesquisa.<sup>14</sup>

Para fortalecer a vigilância da RAM, o Brasil participa ativamente da Rede Latino-Americana e Caribenha de

Vigilância de Resistência aos Antimicrobianos (ReLAVRA), coordenada pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), e da Global Antimicrobial Resistance Laboratories Network (Rede Global de Laboratórios de Resistência Antimicrobiana), coordenada pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – Centro de Controle e Prevenção de Doenças.

Nesse contexto, o País estabelece diretrizes para o fluxo de envio de amostras para análise de RAM. Os documentos existentes são: Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública – Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública;<sup>16</sup> Nota Técnica GVIMS/GGTES/Anvisa nº 02/2022 – Orientações para identificação, prevenção e controle de infecções por *Candida auris* em serviços de saúde;<sup>17</sup> Nota Técnica GVIMS/GGTES/Dire3/Anvisa nº 03/2023 – Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (Iras), de notificação nacional obrigatória para o ano de 2023;<sup>18</sup> Nota Técnica GVIMS/GGTES nº 04/2019 – Encaminhamento de Isolados para a Sub-Rede Analítica de Resistência Microbiana nas Situações de Surtos de Iras nos Serviços de Saúde.<sup>19</sup>

Desse modo, os serviços de saúde (hospitais, clínicas e ambulatorios) devem encaminhar, conforme fluxos estabelecidos e pactuados, aos laboratórios da RNLSP os isolados provenientes de amostras da investigação de surtos de Iras na ocorrência de casos de infecção ou colonização por microrganismo com mecanismos de resistência relevantes.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

Para este boletim foi realizado um estudo observacional usando a totalidade de casos, conforme definição de casos a seguir, entre 1º de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2022, provenientes de Base de Dados Unificada (BDU) proveniente do GAL, composto por dados do Sistema de Informação de Laboratórios Públicos (Sislab).

### Definição de caso

Os microrganismos resistentes aos carbapenêmicos (CRO – do inglês *Carbapenem-Resistant Organism*) provenientes de serviços de saúde são enviados aos Lacen, que confirmam essas cepas como produtores de carbapenemase (CPO – do inglês *Carbapenemase-Producing Organism*) por Reações em Cadeia da Polimerase (PCR), conforme o protocolo definido em cada Lacen, no caso de não ser possível executar a PCR, os isolados são enviados ao LRN.

Todos os isolados de CRO submetidos à análise molecular por PCR convencional ou qPCR para detectar os genes de resistência descritos a seguir foram incluídos neste boletim epidemiológico. Foram analisados nos microrganismos abaixo os seguintes genes de produção de carbapenemases:

- Enterobacteriales:  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{OXA-48}$ ;
- *P. aeruginosa*:  $bla_{SPM}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{VIM}$ ;
- Complexo *A. baumannii*:  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{OXA-23}$ ,  $bla_{VIM}$ ,  $bla_{OXA-24}$ ,  $bla_{OXA-58}$ ,  $bla_{OXA-143}$ .

A definição final de caso foi feita, portanto, com base na totalidade de isolados testados por PCR. Assim, foram geradas Taxas de Detecção (TD) determinadas pela divisão do total de genes detectados (por PCR) pelo total de genes testados para cada microrganismo e para cada ano. Desse modo, vale ressaltar que para o atual relatório não foram realizadas técnicas de amostragem, tendo sido usada a totalidade de casos conforme contidos na BDU.

### Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os isolados de Enterobacteriales, *P. aeruginosa* e Complexo *A. baumannii* provenientes de amostras clínicas humanas (por exemplo, sangue, urina, secreção respiratória, tecidos e outros) e testados para qualquer um dos genes produtores de carbapenemases listados anteriormente, desde que considerados únicos por paciente. A definição de isolado único baseou-se em procedimento de identificação numérica única contida na BDU, tendo sido incluído para análise apenas um isolado de microrganismo específico por paciente e por ano.

Foram excluídos todos os isolados provenientes de culturas de vigilância ou não relacionados às amostras clínicas (p. ex.: swab retal ou anal de vigilância em paciente colonizado).

### Coleta de dados e variáveis analisadas

Os dados utilizados para compor a BDU foram gerados pela base nacional do GAL para o período de 2015 a 2020. Portanto, contém amostras dos serviços de saúde localizados em todos os 27 estados brasileiros. Para os anos de 2021 e 2022, para compor a segunda base de dados, foram utilizados dados provenientes do Lacen-PR e do Laboratório de Pesquisa em Infecções Hospitalares da Fundação Oswaldo Cruz (Lapih), conforme a Tabela 2.

Para a análise comparativa dos períodos pré-pandêmico (1º de outubro de 2017 a 31 de março de 2020) e pandêmico (1º de abril de 2020 a 22 de setembro de 2022) foram usados dados exclusivamente provenientes do Lacen-PR e do Lapih registrados no GAL. Esses laboratórios analisam isolados de 19 estados. Esses resultados

compõem aproximadamente 52% dos resultados para carbapenemases produzidos no Sislab (Tabela 5).

### Tratamento dos dados

Foram utilizadas as variáveis relacionadas a: data/ano da coleta, microrganismo (gênero/espécie), genes de resistência testados e resultados, conforme a Tabela 1.

**TABELA 1** Variáveis contidas na BDU – Brasil, 2015 a 2022

Requisição	Localização
Laboratório de cadastro	Data da coleta
Unidade solicitante	Data do recebimento
Município do solicitante	Data da liberação
Estado do solicitante	Status exame
Pacientes identificados por números únicos	1º campo resultado
Idade	2º campo resultado
Tipo idade	3º campo resultado
Nome da pesquisa	4º campo resultado
Número interno	5º campo resultado
Exame	6º campo resultado
Metodologia	Observações do resultado
Material biológico	

Fonte: elaboração dos autores (2023).

### Análises estatísticas

As Taxas de Detecção (TD) foram analisadas para tendência temporal por modelo de regressão linear quantitativo, modelo de Prais-Winsten.<sup>20</sup> O modelo estima a mudança percentual anual (APC, do inglês *Annual Percent Change*) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Assim, a tendência é classificada como estacionária (APC nula), aumento (APC positiva) ou diminuição (APC negativa).

O impacto da pandemia de covid-19 foi avaliado por teste de chi-quadrado comparando a TD de cada gene de resistência em períodos pré-pandêmico (1º de outubro de 2017 a 31 de março de 2020) e pandêmico (1º de abril de 2020 a 22 de setembro de 2022), visando conter exatos trinta meses antes e depois. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados significantes. Todas as análises foram feitas usando o Stata 17.0® (StataCorp LLC, Texas, EUA).

### Aspectos éticos

As atuais análises realizadas pela BDU atenderam aos requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), preservando a privacidade dos pacientes de quem as amostras clínicas foram obtidas. Apenas isolados bacterianos com identificadores numéricos únicos foram mantidos na BDU, sem vinculação com as bases de dados originais e com os identificadores dos pacientes.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme a base de dados utilizada no estudo, foram analisados no total 85.718 isolados bacterianos dos seguintes grupos: Enterobacterales, Complexo *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. Dentre os genes analisados, observamos que o gene *bla*<sub>KPC</sub> (83.282) e o gene *bla*<sub>NDM</sub> (86.038) foram os mais testados em todos os estados brasileiros, visto que são os genes comuns pesquisados nos três grupos bacterianos da análise.

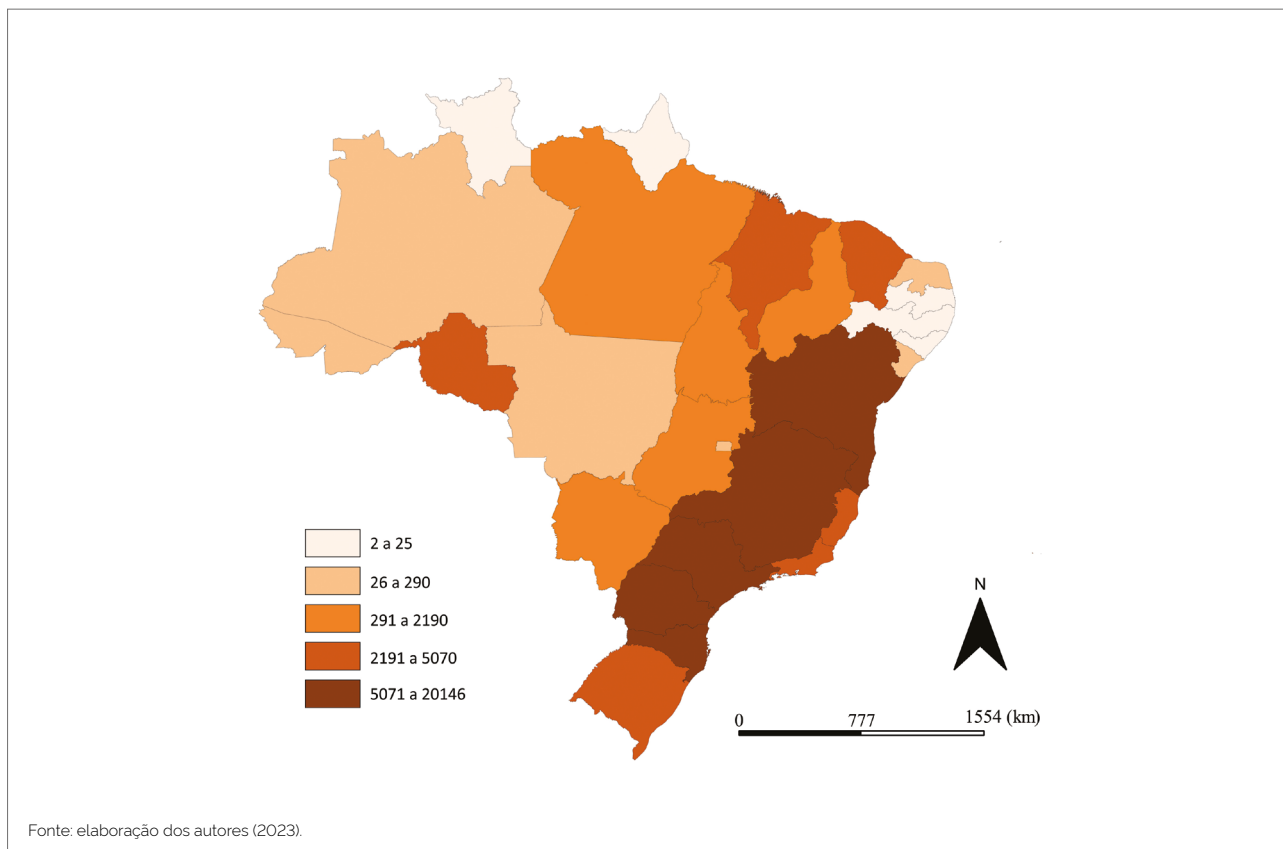
### Distribuição de casos por unidades da Federação (UFs)

O volume de envio de amostras das UFs está demonstrado na Tabela 2, conforme a origem dos casos (Figura 1). Nota-se que mais de  $\frac{3}{4}$  das amostras (76,6%) foram provenientes de cinco estados do País: Minas Gerais, Paraná, Bahia, Santa Catarina, São Paulo, representando três regiões do Brasil (Sul, Sudeste e Nordeste). Ressalte-se também que os casos foram provenientes de todos os estados e do Distrito Federal, oriundos de 2.185 municípios, conforme mostra a Figura 2.

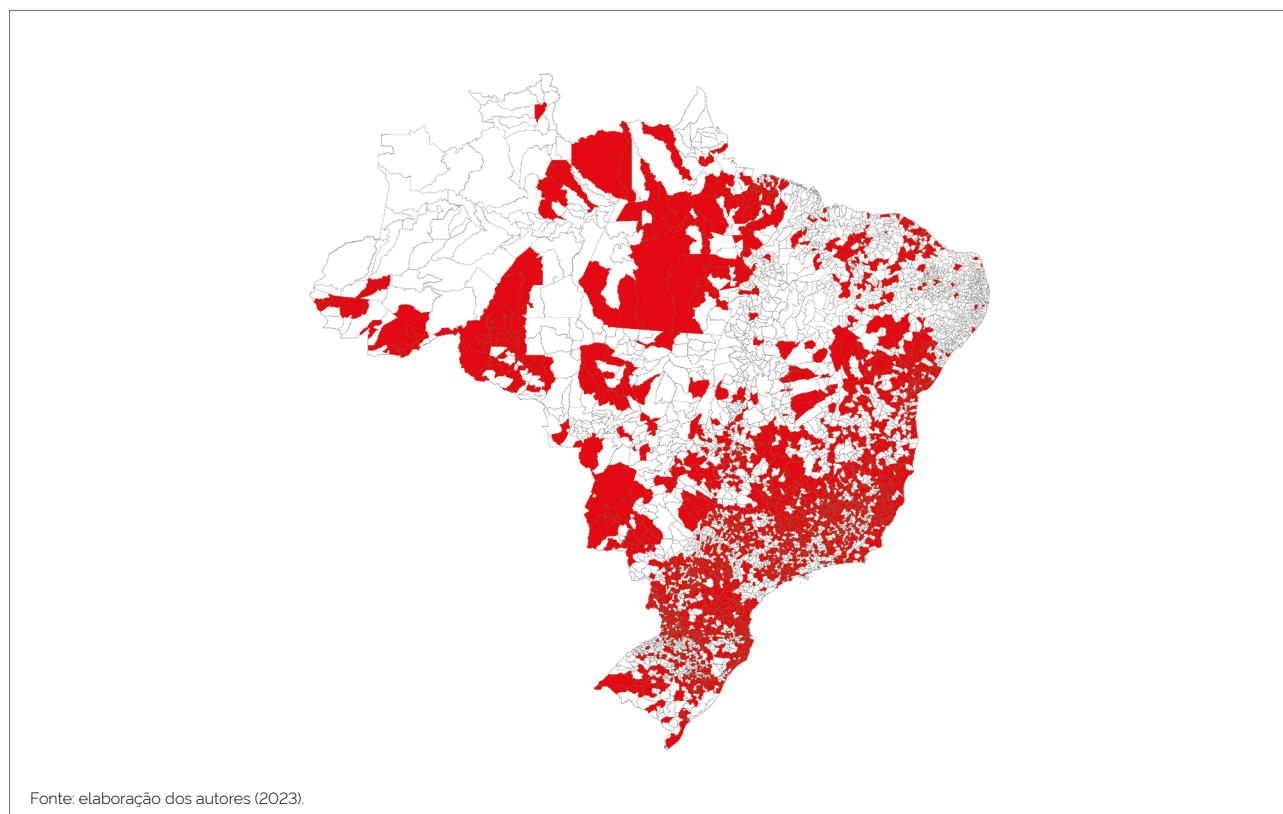
**TABELA 2** Número (n) e percentual relativo (%) de casos por UF – Brasil, 2015-2022

Estado	N	%
Minas Gerais	20.146	23,50
Paraná	17.748	20,71
Bahia	12.428	14,50
Santa Catarina	10.232	11,94
São Paulo	5.070	5,91
Rio Grande do Sul	3.088	3,60
Espírito Santo	2.814	3,28
Rio de Janeiro	2.548	2,97
Ceará	2.520	2,94
Maranhão	2.390	2,79
Rondônia	2.190	2,55
Pará	1.256	1,47
Goiás	1.074	1,25
Piauí	566	0,66
Mato Grosso do Sul	340	0,40
Tocantins	290	0,34
Distrito Federal	282	0,33
Mato Grosso	214	0,25
Acre	202	0,24
Sergipe	186	0,22
Amazonas	52	0,06
Rio Grande do Norte	26	0,03
Pernambuco	20	0,02
Amapá	10	0,01
Paraíba	10	0,01
Alagoas	8	0,01
Roraima	2	0,00
Não analisado	6	0,01
<b>Total</b>	<b>85.718</b>	<b>100,00</b>

Fonte: elaboração dos autores (2023).



**FIGURA 1** Origem dos 85.718 isolados testados por UF de resistência, com faixas de número de envio de amostras – Brasil, 2015-2022



**FIGURA 2** Municípios de origem dos 85.718 isolados testados – Brasil, 2015-2022

Entende-se que a distribuição dos isolados por estado, conforme apresentado na Tabela 2, demonstra quantidades mais representativas nas Regiões Sul, Sudeste e Nordeste e de menor volume nas Regiões Norte e Nordeste, principalmente nos Estados de Roraima, Alagoas, Paraíba e Amapá, com número menor ou igual que dez isolados durante os sete anos analisados. Essa representação por estado não indica necessariamente que onde há um baixo volume de casos há menor incidência de resistência aos carbapenêmicos. Esses achados podem representar uma menor sensibilidade da vigilância de RAM para o envio dessas amostras aos Lacen, visto que cada estado possui suas particularidades, além de recomendação específica para o envio de isolados CROs para os Laboratórios de Referência.

## Taxa de detecção de genes de resistência por microrganismo

### Enterobacterales

Os genes de resistência bacteriana desempenham papel crucial na disseminação da resistência aos antimicrobianos.<sup>3,7-9</sup> Para as Enterobacterales, os genes  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$  e  $bla_{OXA-48}$  emergiram como alvos de pesquisa proeminentes devido à capacidade de conferir resistência aos carbapenêmicos, uma classe de antibióticos amplamente utilizada. A presença crescente desses genes ressalta a importância de entender e monitorar sua propagação.

Nessa análise foi possível observar que a taxa de detecção de  $bla_{KPC}$  em Enterobacterales foi de 68,6% (41.282/60.205), e de  $bla_{NDM}$  foi de 14,4% (8.391/58.172). Quando analisada a tendência ao longo dos anos, observamos que a TD para  $bla_{KPC}$  em Enterobacterales decaiu de 74,5% em 2015 para 55,1% em 2022 (mudança anual de 4,0%). Por sua vez, a TD para  $bla_{NDM}$  aumentou de 4,1% em 2015 para 39,4% em 2022 (aumento anual de 41,1%). Esse aumento tornou-se ainda mais evidente a partir de 2017 (Tabelas 3 e 4 e Figura 4), com um pico em 2022 (Tabela 4 e Figura 4).

As taxas de detecção dos outros genes analisados foram estáveis. Em resumo, os achados mais relevantes foram a tendência decrescente na TD de  $bla_{KPC}$  em Enterobacterales e a tendência crescente da TD de  $bla_{NDM}$  ao longo dos anos.

### Complexo *Acinetobacter baumannii*

O Complexo *A. baumannii* é frequentemente associado a infecções hospitalares, sendo conhecido por sua capacidade de adquirir resistência a múltiplos medicamentos, incluindo os carbapenêmicos.<sup>21</sup> Os principais genes pesquisados a conferir essa resistência são  $bla_{OXA-23}$  e  $bla_{NDM}$ , e em menor quantidade os genes  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{VIM}$ ,  $bla_{OXA-24}$ ,  $bla_{OXA-58}$  e  $bla_{OXA-143}$ .

O gene de carbapenemase mais frequentemente detectado no Complexo *A. baumannii* é  $bla_{OXA-23}$ , com 92,2% de positividade (15.218 dos 16.505 isolados), e permaneceu estacionária ao longo do tempo para a maioria dos genes. A taxa de detecção de  $bla_{NDM}$  foi de 0,4% (63/15.338). A tendência temporal da TD não pôde ser testada para  $bla_{IMP}$  e  $bla_{VIM}$  devido aos baixos números testados.

### *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* é conhecida por sua capacidade de desenvolver resistência a vários antimicrobianos, sendo uma das principais causas de infecções hospitalares, associada a infecções dos tratos respiratório e urinário, feridas cirúrgicas e corrente sanguínea.<sup>22</sup> Os principais genes de carbapenemases encontrados nessa espécie são:  $bla_{SPM}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{IMP}$  e  $bla_{VIM}$ . Desde a primeira descrição do gene  $bla_{SPM}$  até 2017, este era um dos únicos genes de carbapenemases detectados no Brasil.<sup>23</sup>

Nessa análise observou-se que a detecção do gene  $bla_{SPM}$  diminuiu de 22,5% em 2015 para 3,9% em 2022 (declínio anual de 20,6%), sendo o único gene dentre todos os testados com redução ao longo do tempo (Tabela 3). A tendência temporal de TD para  $bla_{NDM}$  em *P. aeruginosa* foi de 2,5% (309/12.528), tendo uma das maiores mudanças anuais observadas em todo o estudo (aumento de 71,6%).

A Tabela 3 traz a taxa de detecção de todos os genes testados nos três grupos de microrganismos a cada ano e a média total no período de sete anos.

TABELA 3 Distribuição de genes de resistência detectados/testados – Brasil, 2015-2022

Microrganismo	Gene	Ano do estudo								Total
		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Enterobacterales	<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	74,50% (6.042/ 8.116)	76,30% (5.278/ 6.916)	72,30% (4.978/6.882)	71,00% (7.068/ 9.948)	65,60% (6.754/10.290)	61,60% (7.128/ 11.574)	64,60% (3.148/4.871)	55,10% (886/1.608)	68,60% (41.282/60.205)
	<i>bla</i> <sub>NDM</sub>	4,10% (312/7.700)	4,70% (322/6.816)	8,20% (542/6.596)	8,70% (830/9.500)	15,70% (1.532/9.750)	25,90% (2.930/11.330)	26,50% (1.289/4.872)	39,40% (634/1.608)	14,40% (8.391/58.172)
	<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	0% (0/0)	40,00% (4/10)	25,00% (6/24)	0% (0/60)	1,40% (4/288)	1,40% (18/1.272)	5,70% (2/35)	0% (0/16)	2,00% (34/1.705)
	<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	0% (0/0)	0% (0/2)	25% (4/16)	12,50% (6/48)	0,7% (2/278)	0,2% (2/1.280)	8,50% (4/47)	11,10% (2/18)	1,20% (20/1.689)
	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	3,10% (124/3.986)	0,7% (16/2.210)	0,5% (8/1.606)	0,7% (32/4.346)	0,1% (4/4.204)	0,4% (18/5.036)	0,7% (8/1.121)	2,80% (4/141)	0,9% (214/22.650)
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	2,50% (40/1.576)	5,00% (50/1.008)	9,60% (102/1.064)	7,10% (98/1.386)	6,70% (142/2.136)	10,00% (320/3.188)	14,10% (219/1.554)	13,20% (94/713)
	<i>bla</i> <sub>NDM</sub>	0,3% (4/1.570)	0% (0/1.010)	0% (0/1.062)	0,4% (6/1.370)	1,20% (24/2.078)	2,80% (90/3.182)	8,80% (136/1.546)	6,90% (49/710)	2,50% (309/12.528)
	<i>bla</i> <sub>SPM</sub>	22,50% (402/1.786)	11,80% (146/1.232)	9,00% (122/1.350)	11,20% (164/1.460)	9,30% (194/2.074)	4,10% (126/3.084)	4,50% (70/1.546)	4,00% (28/708)	9,50% (1.252/13.240)
	<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	0% (0/0)	7,30% (16/218)	0% (0/106)	6,00% (14/234)	12,00% (140/1.212)	11,00% (160/1.450)	4,50% (44/971)	5,10% (33/648)	8,40% (407/4.839)
	<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	0% (0/0)	0% (0/74)	3,80% (22/582)	7,80% (68/870)	6,30% (130/2.052)	11,90% (370/3.098)	8,70% (133/1.523)	13,40% (95/708)	9,20% (818/8.907)

Continua



## Conclusão

Microorganismo	Gene	Ano do estudo								Total
		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Complexo <i>A. baumannii</i>	<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	0,7%	0,50%	0,20%	0,5%	0,5%	0,4%	0,5%	3,10%	0,5%
		(14/2.082)	(8/1.572)	(2/930)	(6/1.312)	(8/1.554)	(8/2.106)	(4/831)	(2/65)	(52/10.452)
	<i>bla</i> <sub>NDM</sub>	0,8%	0,4%	0,20%	0%	0%	0,3%	1,00%	0,4%	0,4%
		(16/2.078)	(6/1.570)	(2/1.232)	(0/1.804)	(0/2.304)	(8/2.814)	(28/2.804)	(3/732)	(63/15.338)
	<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	0%	0%	0%	0%	33,30%	3,30%	0%	0%	4,60%
		(0/0)	(0/0)	(0/2)	(0/10)	(2/6)	(2/60)	(0/5)	(0/4)	(4/87)
	<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	0%	0%	0%	0%	0%	0,3%	0%	0%	0,1%
		(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/2)	(0/2)	(2/622)	(0/1.948)	(0/267)	(2/2.841)
	<i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	96,50%	91,90%	86,50%	89,50%	89,50%	91,60%	97,10%	92,70%	92,20%
		(1.950/2.020)	(1.620/1.762)	(1.254/1.450)	(1.790/2.000)	(2.302/2.572)	(2.916/3.182)	(2.710/2.790)	(676/729)	(15.218/16.505)
<i>bla</i> <sub>OXA-24</sub>	0%	100%	8,90%	6,40%	4,50%	6,80%	47,40%	33,30%	6,80%	
	(0/0)	(2/2)	(36/406)	(50/784)	(32/706)	(30/440)	(9/19)	(1/3)	(160/2.360)	
<i>bla</i> <sub>OXA-58</sub>	0%	0%	0%	0,50%	5,40%	16,40%	38,90%	0%	6,00%	
	(0/0)	(0/0)	(0/406)	(4/798)	(40/742)	(104/636)	(7/18)	(0/3)	(155/2.603)	
<i>bla</i> <sub>OXA-143</sub>	30%	5,10%	13,10%	10,70%	5,50%	6,90%	2,70%	8,60%	7,20%	
	(24/80)	(28/548)	(70/536)	(94/ 878)	(82/1.486)	(154/2.246)	(22/820)	(5/58)	(479/6.652)	

Fonte: adaptado de Kiffer CR, Rezende TF, Costa-Nobre DT, Marinonio ASS, Shiguenaga LH, Kulek DNO, Pillonetto M (2023). 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. *Clinical Infectious Diseases*. 77(Supplement\_1), S29-S37.

### Tendência temporal dos microrganismos

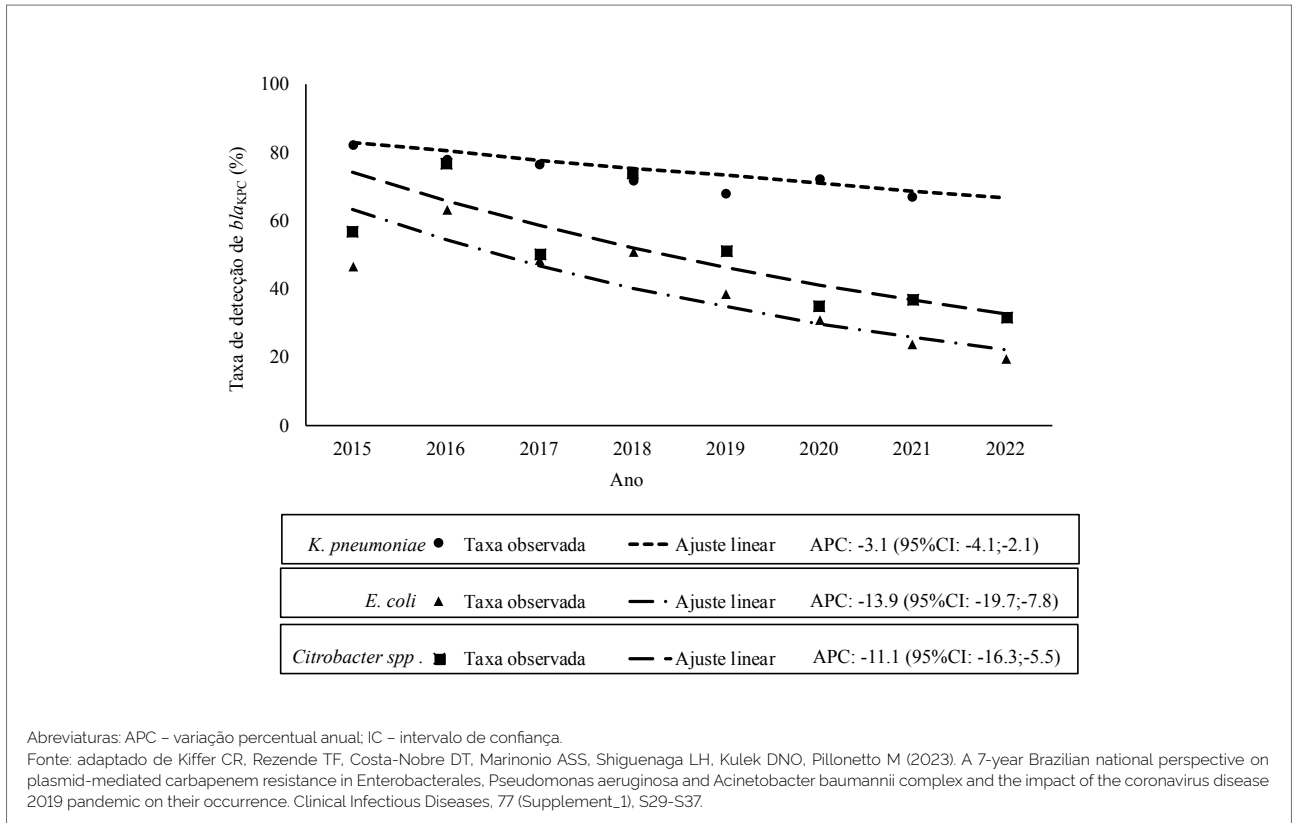
Observa-se na Tabela 4 a variação do percentual anual para cada taxa de detecção de gene de resistência entre as principais Enterobacterales, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. É possível, ainda, identificar o padrão entre a detecção

temporal desses genes conforme os microrganismos, dividindo entre decrescendo, aumentando e estacionário. Para *P. aeruginosa* é relevante observar o aumento expressivo da APC para  $bla_{NDM}$  e a diminuição da APC para  $bla_{SPM}$  ao longo do tempo.

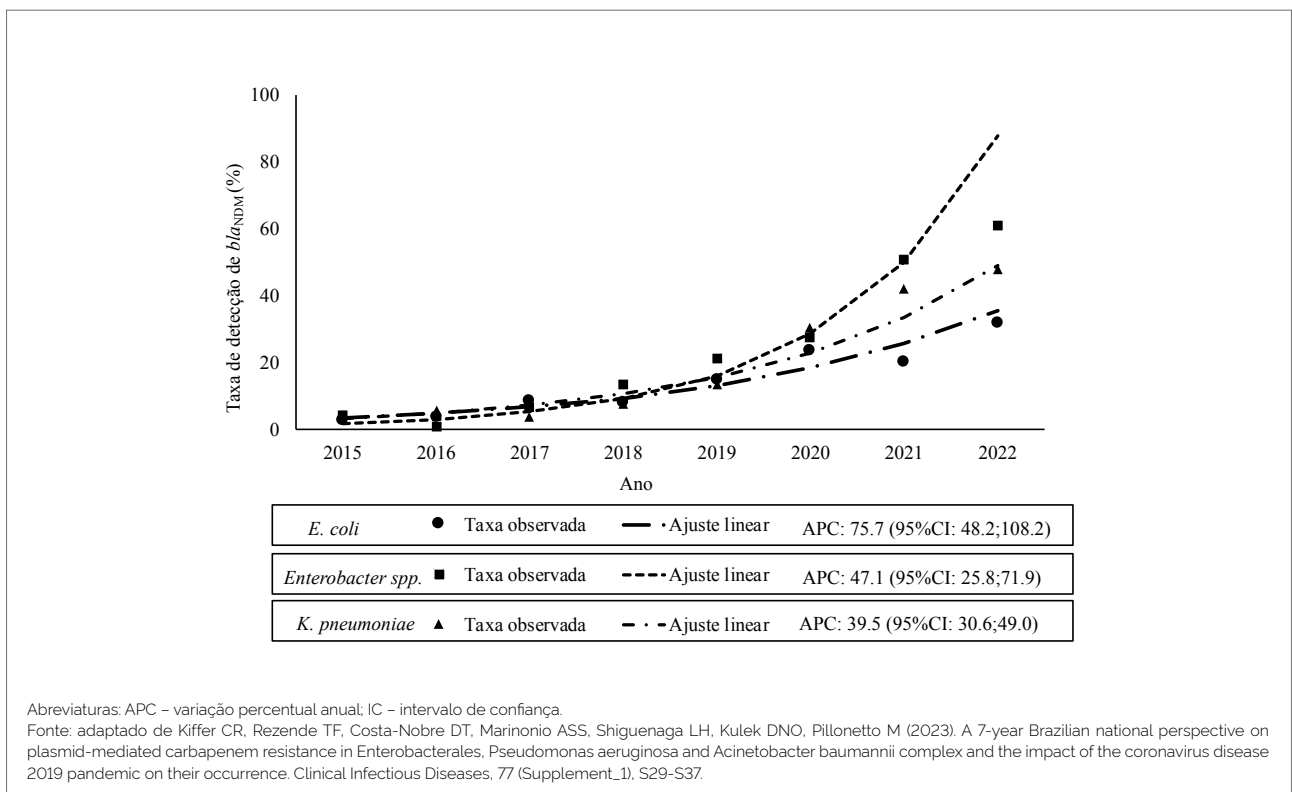
**TABELA 4** Número de genes testados, taxa de detecção e variação percentual anual (APC) para cada taxa de detecção de gene entre as principais Enterobacterales, Complexo *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* – Brasil, 2015-2022

Microorganismo	Gene	Testado (n)	Detectado (%)	APC	95% IC	Padrão	
Enterobacterales		60.205	68,6	-4	-4,79 a -3,26	Decrescendo	
<i>K. pneumoniae</i>		41.224	74,70	-3,1	-4,05 a -2,08	Decrescendo	
<i>E. coli</i>	$bla_{KPC}$	2.466	42,20	-13,9	-19,65 a -7,78	Decrescendo	
<i>Citrobacter spp.</i>		647	49,00	-11,1	-16,26 a -5,52	Decrescendo	
<i>Enterobacter spp.</i>		4.573	49,20	-14,6	-27,54 a 0,61	Estacionário	
<i>Serratia spp.</i>		3.24	64,40	-3,3	-9,86 a 3,72	Estacionário	
Enterobacterales			58.172	14,40	41,1	35,76 a 46,61	Aumentando
<i>K. pneumoniae</i>			40.407	13,10	39,5	30,61 a 48,97	Aumentando
<i>E. coli</i>	$bla_{NDM}$	2.39	18,40	75,7	48,18 a 108,22	Aumentando	
<i>Citrobacter spp.</i>		635	43,10	27,7	22,23 a 33,36	Aumentando	
<i>Enterobacter spp.</i>		4.479	15,10	47,1	25,80 a 71,92	Aumentando	
<i>Serratia spp.</i>		3.203	5,90	75,1	28,42 a 138,68	Aumentando	
Enterobacterales	$bla_{IMP}$	1.705	2,00	-42,4	-77,56 a 47,82	Estacionário	
Enterobacterales	$bla_{VIM}$	1.689	1,20	-16,9	-83,17 a 310,30	Estacionário	
Enterobacterales	$bla_{OXA-48}$	22.65	0,90	-3,8	-42,72 a 61,60	Estacionário	
<i>K. pneumoniae</i>		14.536	1,30	-9,6	-42,50 a 42,19	Estacionário	
<i>A. baumannii</i>	$bla_{KPC}$	10.452	0,50	15,1	-11,34 a 49,43	Estacionário	
	$bla_{NDM}$	15.338	0,40	5,3	-16,77 a 33,33	Estacionário	
	$bla_{OXA-23}$	16.505	92,20	0	-1,78 a 1,86	Estacionário	
	$bla_{OXA-24}$	2.36	6,80	-4,3	-100,00 a 97,50	Estacionário	
	$bla_{OXA-58}$	2.603	5,90	302,9	70,99 a 849,53	Aumentando	
	$bla_{OXA-143}$	6.652	7,20	-15,7	-23,84 a -6,75	Decrescendo	
<i>P. aeruginosa</i>	$bla_{KPC}$	12.625	8,40	22,2	9,05 a 37,00	Aumentando	
	$bla_{NDM}$	12.528	2,50	71,6	29,75 a 126,82	Aumentando	
	$bla_{IMP}$	4.839	8,40	-5,8	-25,79 a 19,65	Estacionário	
	$bla_{VIM}$	8.907	9,20	20	11,77 a 28,73	Aumentando	
	$bla_{SPM}$	13.24	9,50	-20,6	-26,76 a -13,88	Decrescendo	

Fonte: adaptado de Kiffer CR, Rezende TF, Costa-Nobre DT, Marinonio ASS, Shiguenaga LH, Kulek DNO, Pillonetto M (2023). 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. *Clinical Infectious Diseases*, 77(Supplement\_1), S29-S37.



**FIGURA 3** Padrão de tendência temporal (APC) para *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Citrobacter spp.* carreando o gene  $bla_{KPC}$  – Brasil, 2015-2022



**FIGURA 4** Padrão de Tendência do gene  $bla_{NDM}$  em *E. coli*, *Enterobacter spp.* e *K. pneumoniae* – Brasil, 2015-2022

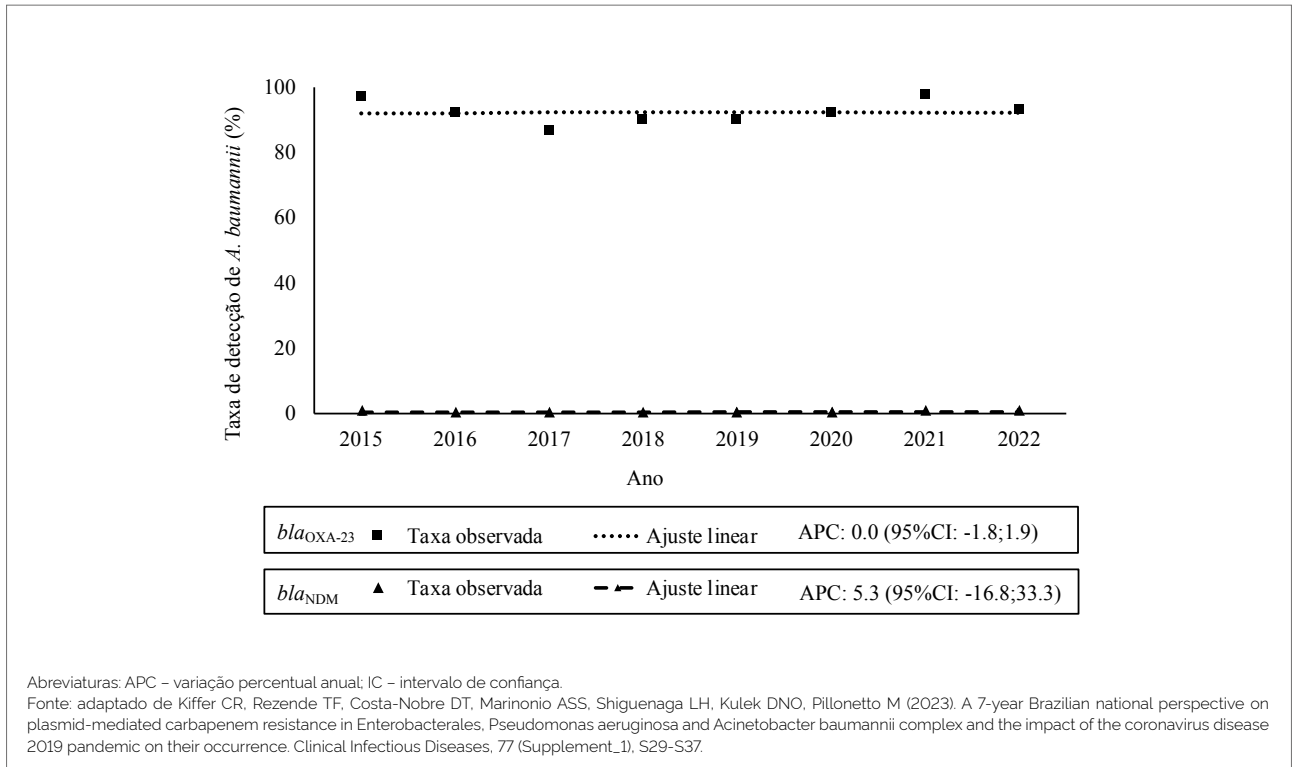


FIGURA 5 Padrão de Tendência dos genes  $bla_{OXA-23}$  e  $bla_{NDM}$  no complexo *A. baumannii* – Brasil, 2015-2022

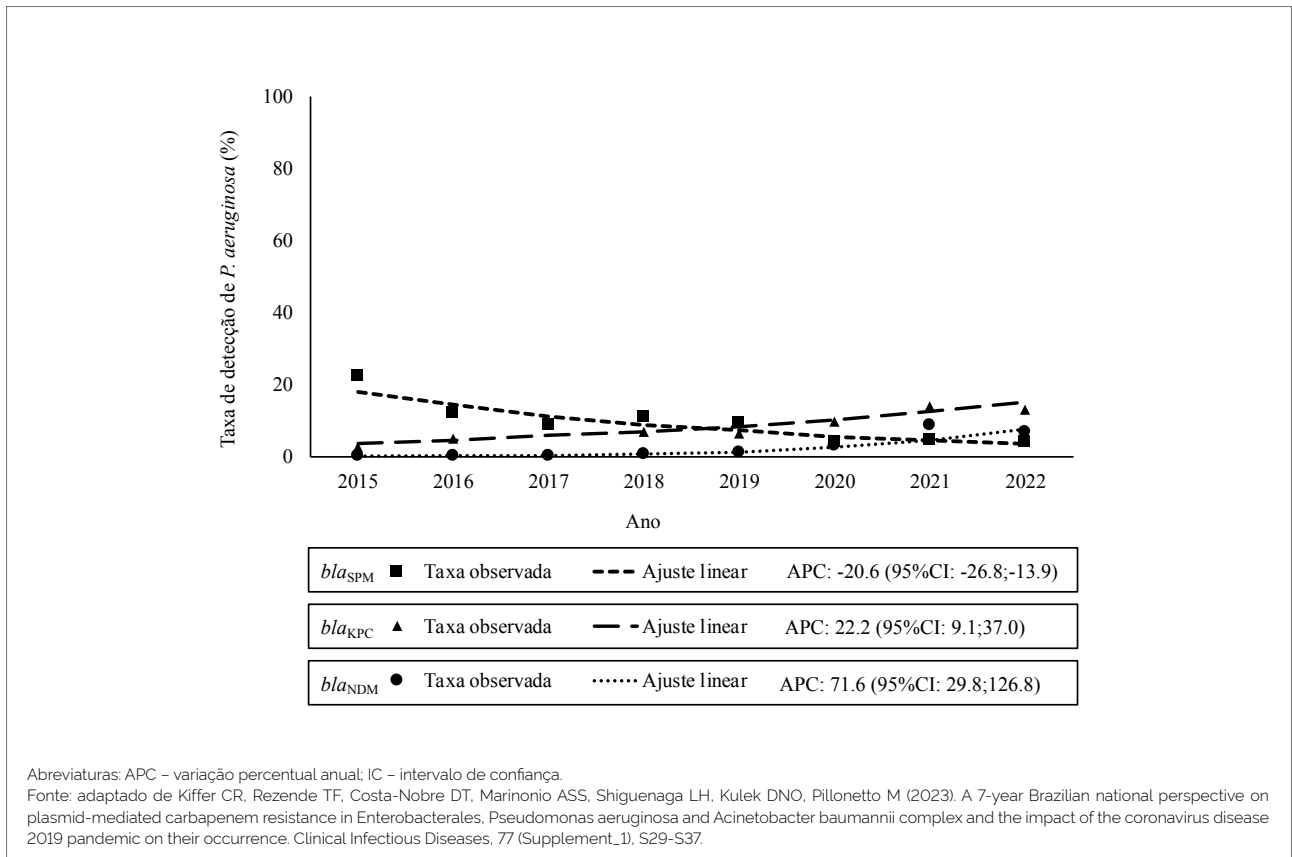


FIGURA 6 Padrão de Tendência temporal de  $bla_{SPM}$ ,  $bla_{KPC}$  e  $bla_{NDM}$  em *P. aeruginosa* – Brasil, 2015-2022

## Genes de resistência mais detectados

### *bla*<sub>KPC</sub>

O gene *bla*<sub>KPC</sub>, que codifica a produção da enzima carbapenemase KPC, foi descrito pela primeira vez no Brasil em 2006.<sup>24</sup> Entretanto, desde 2015 ele tornou-se endêmico no País, assim como em muitos países da América Latina.<sup>7</sup> Porém, observando os dados aqui apresentados, a taxa de detecção de *bla*<sub>KPC</sub> aparentemente vem diminuindo no Brasil. Essa diminuição pode ser explicada por dois fatores:

O uso de métodos próprios de detecção de *bla*<sub>KPC</sub> por alguns hospitais brasileiros (seja fenotípica ou genotipicamente). Nestes casos, estes isolados positivos não são mais encaminhados para Laboratórios de Referência para confirmação por PCR por orientações específicas do fluxo de cada estado.

O aumento na detecção de *bla*<sub>NDM</sub>, que pode estar substituindo a carbapenemase *bla*<sub>KPC</sub> no Brasil. Esta situação também foi observada por outros pesquisadores, que mostraram que o aumento de bactérias produtoras de NDM no sul do Brasil foi devido provavelmente à presença deste gene em diferentes plasmídeos.<sup>25-27</sup>

Comparando os períodos pré-pandêmico e pandêmico e considerando apenas a base de dados do Lacen-PR e do Lapih, foi observado um aumento na TD de KPC de 4,7% (de 57,1% para 61,8%) na ordem Enterobacterales (Tabela 5). Essa análise também evidencia que não somente a TD de KPC aumentou durante o período da pandemia, mas também a quantidade total de bactérias enviadas para os laboratórios de referência para Enterobacterales e para *K. pneumoniae*. O total de bactérias testadas aumentou em mais de 3 mil isolados, e os testes positivos ultrapassaram mais de 2.300 isolados (Tabela 5).<sup>9</sup>

### *bla*<sub>NDM</sub>

Além da alta endemicidade do gene *bla*<sub>KPC</sub> no Brasil, o gene *bla*<sub>NDM</sub>, que codifica a produção da enzima metalo-beta-lactamase NDM, foi detectado pela primeira vez no Brasil em 2013, em *Providencia rettgeri*.<sup>26</sup> Posteriormente, o gene foi descrito em *Acinetobacter pittii*, em um isolado de 2012.<sup>28</sup> Desde então tem aumentado continuamente no País. Neste boletim observa-se que a TD aumentou entre 2015 e 2022 de 4,2% para 23,8%. Esse aumento é mais evidente a partir de 2017, sendo particularmente pronunciado durante a pandemia de covid-19. A quantidade total de *bla*<sub>NDM</sub> detectada em Enterobacterales aumentou em mais de 1.500 isolados comparando os períodos pré-pandêmico e pandêmico (Tabela 5).

O aumento de *bla*<sub>NDM</sub> não pode ser explicado somente por uma pressão seletiva causada pelo uso de novas associações de  $\beta$ -lactâmico com inibidores de  $\beta$ -lactamase, como a ceftazidima/avibactam, pois essa classe de medicamentos ainda é de alto custo e de uso restrito em países de baixa e média renda, como o Brasil. Outro aspecto a ser relevado é que desde o início de 2018 vem sendo apontado um aumento de NDM por pesquisadores brasileiros,<sup>25,29</sup> antes mesmo da comercialização de ceftazidima/avibactam no Brasil. Uma hipótese para o aumento observado é a expansão clonal (surto) relacionada à superlotação de hospitais e ao excesso do uso de antibióticos, principalmente durante a pandemia de covid-19. Estudos recentes corroboram esse aumento mais evidente a partir de 2018, quando foi observado um aumento durante os anos pandêmicos, apontando que até 94% de casos de pacientes infectados pela covid-19 receberam antimicrobianos, especialmente medicamentos de amplo espectro.<sup>9, 30-33</sup>

### *bla*<sub>OXA-23</sub>

O gene *bla*<sub>OXA-23</sub>, que codifica a produção da enzima serino-carbapenemase OXA-23, foi detectado pela primeira vez no Brasil em um surto em 1999.<sup>34</sup> Desde então ela tem sido descrita como a principal carbapenemase em espécies do Complexo *A. baumannii*. No entanto, um aumento contínuo de Iras causadas por este grupo bacteriano é observado no Brasil nas últimas duas décadas, e a clonalidade, a resistência aos carbapenêmicos e a diversidade das carbapenemases detectadas continuaram se disseminando.<sup>35-39</sup>

Além de observarmos uma mudança significativa na TD de *bla*<sub>OXA-23</sub> durante os períodos pré-pandêmico e o pandêmico (de 91,9% para 95,8%, ou seja, +3,9%,  $p < 0,001$ ), observamos também um aumento absoluto de mais de 2 mil isolados positivos para *bla*<sub>OXA-23</sub> quando comparados esses períodos (Tabela 5). Esse aumento também foi observado por outros autores no Brasil durante a pandemia de covid-19.<sup>9, 32, 40</sup>

**TABELA 5** Taxa de detecção (TD) de genes de resistência durante os períodos pré-pandêmico e pandêmico de covid-19 – Brasil, 2015-2022

Microrganismo/gene	Outubro/17 a março/20	Abril/20 a setembro/22	Valor de p
	n (%) (Detectados/testados)	n (%) Detectados/testados	
<b>Aumento na taxa de detecção</b>			
Enterobacterales <i>bla</i> <sub>KPC</sub>	57,1% (3.539/6.201)	61,8% (5.872/9.506)	<0.001
<i>K. pneumoniae bla</i> <sub>KPC</sub>	66,7% (3.097/4.646)	70,9% (5.246/7.395)	<0.001
<i>Citrobacter</i> spp. <i>bla</i> <sub>KPC</sub>	19,1% (20/105)	33,0% (62/188)	0.011
Enterobacterales <i>bla</i> <sub>NDM</sub>	18,7% (1.158/6.203)	28,0% (2.664/9.507)	<0.001
<i>K. pneumoniae bla</i> <sub>NDM</sub>	14,4% (668/4.646)	21,9% (1.621/7.393)	<0.001
<i>E. coli bla</i> <sub>NDM</sub>	36,0% (151/420)	51,3% (192/374)	<0.001
<i>Enterobacter</i> spp. <i>bla</i> <sub>NDM</sub>	23,5% (158/672)	43,0% (299/696)	<0.001
<i>Serratia</i> spp. <i>bla</i> <sub>NDM</sub>	8,4% (13/155)	29,7% (89/300)	<0.001
<i>A. baumannii bla</i> <sub>OXA-23</sub>	91,9% (2.726/2.965)	95,8% (4.770/4.979)	<0.001
<i>P. aeruginosa bla</i> <sub>KPC</sub>	8,8% (176/2.002)	11,8% (386/3.265)	<0.001
<i>P. aeruginosa bla</i> <sub>VIM</sub>	7,8% (121/1.546)	10,2% (331/3.228)	0.007
<i>P. aeruginosa bla</i> <sub>NDM</sub>	1,1% (22/1.997)	6,8% (222/3.255)	<0.001
<b>Diminuição na taxa de detecção</b>			
<i>P. aeruginosa bla</i> <sub>SPM</sub>	7,5% (150/1.998)	4,1% (134/3.251)	<0.001
<i>P. aeruginosa bla</i> <sub>IMP</sub>	9,0% (83/926)	6,0% (116/2.077)	0.001
<b>Sem mudança na taxa de detecção</b>			
<i>E. coli bla</i> <sub>KPC</sub>	21,0% (88/420)	19,5% (73/374)	0.616
<i>Enterobacter</i> spp. <i>bla</i> <sub>KPC</sub>	28,0% (188/671)	24,9% (173/694)	0.196
<i>Serratia</i> spp. <i>bla</i> <sub>KPC</sub>	64,9% (100/154)	68,0% (204/300)	0.511
<i>Citrobacter</i> spp. <i>bla</i> <sub>NDM</sub>	65,7% (69/105)	69,2% (130/188)	0.546
<i>A. baumannii bla</i> <sub>KPC</sub>	0,1% (1/862)	0,5% (7/1.456)	0.148
<i>A. baumannii bla</i> <sub>NDM</sub>	0,4% (11/2.896)	0,7% (35/4.999)	0.072
<i>A. baumannii bla</i> <sub>OXA-24</sub>	58,3% (14/24)	48,5% (16/33)	0.062
<i>A. baumannii bla</i> <sub>OXA-58</sub>	0% (0/14)	22,6% (7/31)	0.053

Fonte: adaptado de Kiffer CR, Rezende TF, Costa-Nobre DT, Marinonio ASS, Shiguenaga LH, Kulek DNO, Pillonetto M (2023). 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. *Clinical Infectious Diseases*, 77 (Supplement\_1), S29-S37.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

As drogas da classe dos carbapenêmicos são mais utilizadas no tratamento das infecções graves causadas por bacilos Gram-negativos (BGN) em hospitais, particularmente em pacientes graves internados em UTI especialmente para tratar de BGN multirresistentes. Portanto, o objetivo deste boletim foi analisar o comportamento da taxa de detecção das carbapenemases no Brasil durante o período de 2015 a 2022.

Assim, observou-se um aumento importante, tanto quantitativo quanto qualitativo, dessas carbapenemases durante esses anos. Destaca-se o aumento expressivo do gene *bla*<sub>NDM1</sub>, o qual confere resistência não somente aos carbapenêmicos, mas também às novas combinações de drogas, como os beta-lactâmicos combinados a inibidores de beta-lactamases (p. ex.: ceftazidima-avibactam), com potencial de tornar a bactéria produtora de NDM um microrganismo pan-resistente (resistente a todos os antibióticos disponíveis). O único gene a demonstrar uma diminuição expressiva foi o *bla*<sub>SPM1</sub>, encontrado em *P. aeruginosa*. Entretanto, houve aumento significativo dos genes *bla*<sub>NDM</sub> e *bla*<sub>KPC</sub> nesta espécie.

Analisando o período pandêmico e comparando-o ao período pré-pandêmico, o aumento das bactérias produtoras de carbapenemases fica ainda mais evidente. O destaque é o aumento quantitativo de isolados de Enterobacterales carreadores de  $bla_{KPC}$  (> 1.300 isolados) e do Complexo *A. baumannii* carreado  $bla_{OXA-23}$  (> 2 mil isolados), bem como o expressivo aumento qualitativo e quantitativo de  $bla_{NDM}$  em Enterobacterales (10% aumento, > 1.500 isolados) e *P. aeruginosa* (5,7% aumento, de 22 para 222 isolados).

Apesar da heterogeneidade do número de bactérias provenientes de cada estado, a BDU possui dados de mais de 85 mil isolados provenientes de 2.185 municípios, em todos os estados brasileiros, extraídos exclusivamente do GAL.

Para que o combate à resistência aos antimicrobianos seja efetivo, é necessário ampliar a vigilância laboratorial, pois por intermédio dos dados obtidos é possível traçar ações mais assertivas nas esferas federal, estadual e municipal. As ações conjuntas de capacitação e fortalecimento dos fluxos e dos protocolos são ferramentas importantes para melhorar o envio de amostras de importância em saúde pública para os LR, assim como para compreender a dinâmica e as necessidades locais.

Os isolados considerados neste estudo são de microrganismos específicos, geralmente resistentes aos carbapenêmicos ou de interesse epidemiológico, enviados pelos serviços de saúde para os Lacen. Portanto, com base nos dados disponíveis, não é objetivo desta análise determinar a prevalência de RAM no Brasil de todos os isolados bacterianos. Contudo, os resultados das análises das carbapenemases contribuem para a compreensão do perfil padrão dos genes de resistência no País para um grupo de bactérias relevantes para a saúde pública e para uma classe de antimicrobianos de importância no tratamento de infecções. Isso evidencia que se deve ampliar os esforços nos três níveis de gestão em saúde para entender as diferenças locais e consolidar a vigilância de resistência aos antimicrobianos de modo que possibilite a capilaridade e a ampliação da base de dados nacional.

Na atual conjuntura, estabelece-se a disseminação da RAM como um grave problema de saúde pública de alta complexidade, o qual foi agravado pela pandemia de covid-19. O Brasil vem trabalhando sistematicamente no combate e na prevenção da RAM, com ações amplas, interinstitucionais e de longo prazo, conforme previsto no *Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única*.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001.
2. Upert G, Luther A, Obrecht D, Ermert P. Emerging peptide antibiotics with therapeutic potential. *Med Drug Discov*, março de 2021;9:100078.
3. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance – IACG. Não há tempo a perder: acautelar o futuro contra infecções resistentes aos medicamentos. 2019.
4. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist.*, dezembro de 2019; volume 12:3903-10.
5. Brasil. Ministério da Economia I de Peai. Cadernos ODS – ODS 3 – Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos em todas as idades. Livraria Ipea; 2019.
6. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet.*, fevereiro de 2022;399(10325):629-55.
7. Sampaio JLM, Gales AC. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brazil: focus on  $\beta$ -lactams and polymyxins. *Braz J Microbiol.*, dezembro de 2016;47:31-7.
8. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY et al. The impact of coronavirus disease 2019 (covid-19) on healthcare-associated infections in 2020: a summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, janeiro de 2022;43(1):12-25.
9. 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.*, 5 de julho de 2023;77(Supplement\_1):S29-37.
10. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, Van Mourik M, Voss A et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.*, março de 2018;18(3):e99-106.
11. Pillonetto M, Jordão RTDS, Andraus GS, Bergamo R, Rocha FB, Onishi MC et al. The experience of implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. *Front Public Health.* 14 de janeiro de 2021;8:575536.
12. Jesus RD, Guimarães RP, Bergamo R, Santos LCFD, Matta ASDD, Paula Júnior FJD. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. *Epidemiol e Serviços Saúde.*, setembro de 2013;22(3):525-9.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica no 74/2022-CGLAB/Daevs/SVS/MS. Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública; 2022.
14. Corrêa JS, Zago LF, Silva-Brandão RRD, Oliveira SMD, Fraccolli LA, Padoveze MC et al. Antimicrobial resistance in Brazil: an integrated research agenda. *Rev Esc Enferm USP*. 2022;56:e20210589.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022. 2018.
16. Saúde M da. Guia para diagnóstico laboratorial em saúde pública: orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica no 02/2022-GVIMS/GGTES/Anvisa. 2022.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica no 03/2023-GVIMS/GGTES/DIRE3/Anvisa. 2022.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica no 04/2019-GVIMS/GGTES. 2022.
20. Prais SJ, Winsten CB. Trend estimators and serial correlation. *Cowles Commission Discussion Paper*, 24 de fevereiro de 1954; *Statistics* no 383.
21. Meschiari M, López-Lozano JM, Di Pilato V, Gimenez-Esparza C, Vecchi E, Bacca E et al. A five-component infection control bundle to permanently eliminate a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* spreading in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*, dezembro de 2021;10(1):123.
22. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*, janeiro de 2019;37(1):177-92.
23. Kalluf KO, Arend LN, Wuicik TE, Pilonetto M, Tuon FF. Molecular epidemiology of SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* by rep-PCR in hospitals in Parana, Brazil. *Infect Genet Evol*, abril de 2017;49:130-3.
24. Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, janeiro de 2009;53(1):333-4.
25. Wink PL, Martins AS, Volpato F, Zavascki AP, Barth AL. Increased frequency of blaNDM in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Microbiol*, março de 2021;52(1):299-301.
26. Carvalho-Assef APD, Pereira PS, Albano RM, Beriao GC, Chagas TPG, Timm LN et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother*, 10 de dezembro de 2013;68(12):2956-7.
27. Arend LNVS, Bergamo R, Rocha FB, Bail L, Ito C, Baura VA et al. Dissemination of NDM-producing bacteria in Southern Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*, junho de 2023;106(2):115930.
28. Deglmann RC, Kobs VC, Oliveira DD, Burgardt P, França PHCD, Pillonetto M. Earliest identification of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1 (NDM-1) in *Acinetobacter pittii* in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180348.
29. Da Silva IR, Aires CAM, Conceição-Neto OC, De Oliveira Santos IC, Ferreira Pereira N, Moreno Senna JP et al. Distribution of Clinical NDM-1-Producing Gram-Negative Bacteria in Brazil. *Microb Drug Resist*, abril de 2019;25(3):394-9.
30. De Carvalho Hessel Dias VM, Tuon F, De Jesus Capelo P, Telles JP, Fortaleza CMCB, Pellegrino Baena C. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-covid-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *J Hosp Infect*, fevereiro de 2022;120:43-7.
31. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pillonetto M, et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. *Emerg Infect Dis*. novembro de 2022;28(11):1-8.
32. Camargo CH, Yamada AY, Nagamori FO, De Souza AR, Tiba-Casas MR, De Moraes França FA, et al. Clonal spread of ArmA- and OXA-23-coproducing *Acinetobacter baumannii* International Clone 2 in Brazil during the first wave of the covid-19 pandemic. *J Med Microbiol [Internet]*. 27 de abril de 2022 [citado 3 de janeiro de 2024];71(4). Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001509>
33. Polly M, De Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*, janeiro de 2022;50(1):32-8.
34. Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HAPHM, Castro MES, Stier CJN, Bragagnolo KL et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Enzyme in Curitiba, Brazil. *J Clin Microbiol*, julho de 2003;41(7):3403-6.
35. Cieslinski JM, Arend L, Tuon FF, Silva EP, Ekermann RGS, Dalla-Costa LM et al. Molecular epidemiology characterization of OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* isolated from 8 Brazilian hospitals using repetitive sequence-based PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis*, dezembro de 2013;77(4):337-40.
36. Pillonetto M, Arend L, Vespero EC, Pelisson M, Chagas TPG, Carvalho-Assef APD, et al. First Report of NDM-1-Producing *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 25 in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, dezembro de 2014;58(12):7592-4.



37. Chagas TPG, Carvalho KR, De Oliveira Santos IC, Carvalho-Assef APD, Asensi MD. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008–2011): countrywide spread of OXA-23–producing clones (CC15 and CC79). *Diagn Microbiol Infect Dis.*, agosto de 2014;79(4):468–72.
38. Chagas TPG, Carvalho-Assef APD, Martins Aires CA, Bertocini R, Asensi MD. Detection of an NDM-1–producing *Acinetobacter bereziniae* strain in Brazil. *J Glob Antimicrob Resist.*, junho de 2015;3(2):147–8.
39. Brasiliense D, Cayô R, Streling AP, Nodari CS, Barata RR, Lemos PS et al. Diversity of metallo- $\beta$ -lactamase-encoding genes found in distinct species of *Acinetobacter* isolated from the Brazilian Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019;114:e190020.
40. Shinohara DR, Dos Santos Saalfeld SM, Martinez HV, Altafini DD, Costa BB, Fedrigo NH et al. Outbreak of endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a coronavirus disease 2019 (covid-19)–specific intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, junho de 2022;43(6):815–7.

## Boletim Epidemiológico

ISSN 9352-7864

©1969. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

### *Ministra de Estado da Saúde*

Nisia Verônica Trindade Lima

### *Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente*

Ethel Leonor Noia Maciel

### *Comitê editorial*

#### **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA**

Ethel Leonor Noia Maciel

#### **Departamento de Doenças Transmissíveis – DEDT**

Alda Maria da Cruz

#### **Departamento do Programa Nacional de Imunizações – DPNI**

Eder Gatti Fernandes

#### **Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis – Daent**

Leticia de Oliveira Cardoso

#### **Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – Dsast**

Agnes Soares da Silva

#### **Departamento de Emergências em Saúde Pública – Demsp**

Márcio Henrique de Oliveira Garcia

#### **Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente – Daevs**

Guilherme Loureiro Werneck

#### **Departamento de Hiv/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis – Dathi**

Draurio Barreira Cravo Neto

#### **Centro Nacional de Primatas – Cenp**

Aline Amaral Imbeloni

#### **Instituto Evandro Chagas – IEC**

Lívia Carício Martins

### *Equipe editorial*

#### **Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB/SVSA**

André Luiz Abreu, Débora Nicole de Oliveira Kulek, Leonardo Hermes Dutra, Marcelo Pillonetto, Marília Santini de Oliveira, Renata Tígulini de Souza Peral, Roberta Paim Guimarães, Rodrigo Bentes Kato, Rodrigo da Silva Viana, Ronaldo de Jesus.

#### **Colaboração**

Ana Paula D'Alincourt Carvalho Asséf – Lapih/Fiocruz

Carlos Roberto Veiga Kiffer – Gaia/Lemc/Alerta – Unifesp

### *Editoria técnico-científica*

#### **Coordenação Geral de Editoração Técnico-Científica em Vigilância em Saúde – CGEVSA/Daevs**

Paola Barbosa Marchesini

Antonio Ygor Modesto de Oliveira

Natália P. Lima

Camila P. Damasceno

### *Produção*

#### **Núcleo de Comunicação – Nucom**

Edgard Rebouças

#### **Editorial Nucom**

Fred Lobo

#### **Revisão Nucom**

Yana Palankof