



Agência Nacional de
Vigilância Sanitária

INFORME TÉCNICO Nº 1

Infecção por *Mycobacterium abscessus* Diagnóstico e tratamento

Gerencia de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos
Adversos
Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde

Fevereiro de 2007



**AGÊNCIA NACIONAL DE
VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

Diretor-Presidente

Dirceu Raposo de Mello

Diretores

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Maria Cecília Martins Brito

Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde

Flávia Freitas de Paula Lopes

Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos
Adversos

Leandro Queiroz Santi

Equipe técnica:

Suzie Marie Gomes

José Romerio R. Melo

Mariana Verotti

Carolina Palhares Lima

Cíntia Faical Parenti

Heiko Thereza Santana

Fabiana Cristina de Sousa

Melissa de Carvalho Amaral

Mateus Menezes de Jesus

Elaboração:

GOMES, Suzie Marie; MELO, José Romerio; VEROTTI, Mariana;
LIMA, Carolina Palhares; PARENTI, Cíntia Faical; SANTANA,
Heiko Thereza; SOUSA, Fabiana Cristina de; SANTI, Leandro
Queiroz.

SUMÁRIO

DOENÇA EM HUMANOS	4
<i>Diagnóstico</i>	4
<i>Definição de clínica compatível</i>	5
<i>Definição de resultado laboratorial compatível</i>	5
IDENTIFICAÇÃO.....	6
<i>Coleta de espécimes biológicas</i>	6
<i>Identificação molecular</i>	6
TESTE DE SENSIBILIDADE	7
TRATAMENTO	8

Infecção por *Mycobacterium abscessus*

Diagnóstico e tratamento

Gerente de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos
Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde

Doença em humanos

O *M. abscessus* é um microrganismo ubíquo, capaz de produzir doença em humanos sob condições apropriadas (MOORE, 1953; FOX, 2004).

As infecções associadas ao *M. abscessus* incluem doença pulmonar (GRIFFITH et al., 1993), endocardite (KURITSKY et al., 1983), otite média, mastoidite (VAN AAREN et al., 1998) e ceratite (SRINIVASAN et al., 2005; SARAYBA et al., 2005; GUSMÃO et al., 2005).

Outros tipos de infecções causadas por MCR foram identificados em procedimentos cirúrgicos estéticos, como liposucção e lipoescultura (MURILLO et al., 2000); administração parenteral de vitaminas, extrato de córtex adrenal, lidocaína (GALIL et al., 1999; VILLANUEVA et al., 1997; TORRES et al., 1998) e silicone (FOX, 2004); tratamento de acupuntura (SONG et al., 2006); colocação de *piercing* mamilar (TRUPIANO et al., 2001); banhos em piscinas (DYTOC et al., 2005).

As MCR constituem microrganismos problemáticos vários setores dos serviços de saúde, sendo associadas com fluídos de hemodiálise (LOWRY, 1990) e algumas soluções desinfetantes (CARSON et al., 1978).

No Brasil, são poucos os casos publicados de infecções descritos por MCR. Segundo Blanco, existe um relato de caso de ceratite por *M. chelonae* após cirurgia para correção de miopia (BLANCO et al., 2002; SEABRA et al., 2002), um resumo sobre infecções cutâneas por *M. abscessus* e *M. fortuitum* após aplicações em mesoterapia ou cirurgia plástica (OSUGUI et al., 2001) e um artigo de Leão sobre o risco crescente de infecções por essas espécies de micobactérias em pacientes submetidos a procedimentos médicos invasivos (LEÃO, 2002).

Recentemente, foi descrito um caso de ceratite no qual *M. abscessus* foi isolado de uma cultura de córnea, mesmo após 6 meses de tratamento com antimicrobianos (GUSMÃO et al., 2005).

Diagnóstico

Infecções por MCR podem envolver praticamente qualquer tecido, órgão ou sistema do corpo humano, sendo mais freqüente o acometimento de pele e subcutâneo. Diversas publicações relatam a ocorrência de surtos de infecções por MCR após

cirurgias de revascularização miocárdica, diálise peritoneal, hemodiálise, mamoplastia para aumento de volume mamário e artroplastia. Não existem relatos de transmissão de pessoa a pessoa, sendo as fontes ambientais as mais importantes.

As infecções de pele e subcutâneo por MCR geralmente se apresentam como abscessos piogênicos, com reação inflamatória aguda e supuração, ou evoluem lentamente, com inflamação crônica, formação de nódulos, ulceração, formação de loja e fistulização. O curso da doença é variável, sendo mais freqüente a evolução crônica progressiva, com raros casos de cura espontânea. Não existem sinais patognomônicos. A suspeita normalmente é levantada devido à falta de resposta aos antibióticos mais utilizados no tratamento de patógenos habituais de pele.

O diagnóstico etiológico é feito pela análise microbiológica de tecidos e secreções demonstrando a presença do organismo. A pesquisa de BAAR em secreção e/ou material de biópsia pode fornecer pistas importantes para direcionar o diagnóstico.

Devido a diferenças na susceptibilidade aos antimicrobianos entre as espécies de MCR e mesmo entre cepas da mesma espécie, os testes de sensibilidade estão recomendados para todos os isolados de importância clínica, incluindo aqueles oriundos de pacientes apresentando recaída ou falência terapêutica.

Definição de clínica compatível

Pacientes que apresentavam dois ou mais dos sintomas abaixo na topografia cirúrgica com início tardio*, conforme a Literatura:

- Hiperemia (vermelhidão);
- Hipertermia (calor);
- Edema (inchaço);
- Vesículas (bolhas);
- Nódulos, (tumorações), um ou mais;
- Fistulização (drenagem);
- Secreção (serosa - piosanguinolenta);
- Dificil cicatrização (não resposta a tratamentos convencionais);
- Recidiva (retorno dos sintomas após melhora inicial).

* nos casos ocorridos no Brasil encontramos início precoce.

Definição de resultado laboratorial compatível

Definida para espécimes coletados de ferida cirúrgica

- BAAR positivo;
- Cultura positiva para MCR;

- PCR positivo para MCR (ex.: restrição enzimática - PRA);
- Exame histopatológico de tecido mostrando granulomas com áreas centrais de necrose;
- Genotipagem.

Identificação

As micobactérias são diferentes das demais bactérias em propriedades relacionadas à quantidade e aos tipos de lipídeos complexos, ou seja, ácidos graxos de cadeia longa (ácidos micólicos), presentes na parede celular. Os ácidos micólicos formam ligações covalentes aos polissacarídeos que compõem a parede celular, denominado arabinogalactano que, por sua vez, ligam-se ao peptidoglicano por meio de pontes fosfodiéster. Assim, essa parede singular e rica em lipídeos constitui uma barreira impermeável e eficiente possibilitando que as micobactérias sejam mais resistentes que as outras bactérias à dessecação, a álcali e a muitos desinfetantes químicos, tornando-se difícil sua eliminação e prevenção da transmissão em instituições (TRABULSI & ALTERTHUM, 2004).

Coleta de espécimes biológicas

- Coletar material de forma asséptica e em frascos estéreis.
- O volume de secreção deve ser superior a 2ml.
- Swab não é recomendado.
- O transporte das amostras deve ser sob refrigeração, protegidos da luz e em frascos vedados para que o conteúdo não derrame.
- Informar ao laboratório se a secreção foi coletada de lesão aberta ou fechada.
- Nos casos de biópsia a amostra deve estar em água destilada ou salina estéril.
- Notificar à autoridade sanitária local/Comissão Estadual de Controle de Infecção os casos de infecção (suspeitos e confirmados) por MCR em pacientes submetidos a procedimento invasivo.

Identificação molecular

A identificação das espécies é importante para a conduta terapêutica adequada, pois cepas isoladas de casos relacionados com doença apresentam diferenças no padrão de susceptibilidade aos medicamentos ^(4,12,17). Para esse fim, dois testes bioquímicos são geralmente usados: (a) a tolerância ao cloreto de sódio e (b) a utilização de citrato.

No entanto, são testes demorados, que podem ultrapassar o tempo de quatro semanas para serem finalizados (KONEMAN et al., 2001; YAKRUS et al., 2001).

O desenvolvimento de técnicas moleculares de tipagem de microrganismos abriu novas possibilidades nos campos da classificação, identificação e diagnóstico. Mas a identificação por Cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) para ácidos micólicos mostrou-se limitada para *M. abscessus* e *M. chelonae*, pois estes produzem padrão de ácido micólico muito similar (YAKRUS et al., 2001).

O Método baseado em reação em cadeia de polimerase (PCR) com alvo em regiões polimórficas do gene *heat shock protein* (HSP), de 65 k-Da, tem sido usado com sucesso para a identificação de isolados de *M. abscessus* e *M. chelonae* (YAKRUS et al., 2001).

Apesar de ser utilizada para a diferenciação de isolados relacionados epidemiologicamente, a análise de eletroforese em campo pulsado (PFGE) não é indicada para a identificação de MCR, pois cerca de 50% dos isolados de *M. abscessus* e 10% dos de *M. chelonae* lisam espontaneamente durante a execução da técnica (Wallace et al., 1993; ZHANG et al., 1997).

O *Enterobacterial repetitive intergenic consensus* (ERIC-PCR) foi originariamente desenvolvido para a tipagem molecular de *Mycobacterium tuberculosis*, sendo que essas seqüências podem estabelecer relações clonais entre diferentes isolados (SECHI et al., 1998). Recentemente, em um relato de caso por Gusmão et al. (GUSMÃO et al., 2005), isolados de *M. abscessus* foram revelados em uma cultura de córnea, após ceratoplastia; posteriormente, a análise de clonalidade utilizando-se a seqüência ERIC-PCR e o DNA polimórfico amplificado aleatoriamente (RAPD) demonstraram que esses isolados tinham a mesma origem clonal.

Os resultados das investigações realizadas pelos integrantes da Rede Nacional de Investigação de Surtos em Serviços de Saúde (Reniss) obtidos até o momento confirmam a ocorrência de infecções por micobactéria não tuberculosa de crescimento rápido (MCR) em pessoas submetidas a procedimentos invasivos, em sua maioria cirurgias do tipo “scopias”, particularmente naquelas efetuadas por vídeo, cujos instrumentais sofreram desinfecção de alto nível em solução de glutaraldeído.

Teste de sensibilidade

Embora os métodos sejam similares, o teste de sensibilidade para MCR utiliza fármacos diversos daqueles testados para outras micobactérias não tuberculosas. Um painel primário de teste deve incluir **amicacina, doxiciclina, imipenem, fluorquinolonas, sulfonamida, cefoxitina e claritromicina.**

Não devem ser testados agentes tuberculostáticos para estes microrganismos.

O teste de sensibilidade mais indicado para MCR é a determinação da concentração inibitória mínima (MIC) por microdiluição, usando caldo de Mueller-Hinton suplementado por cátion. Entretanto, a diluição em ágar e o método de difusão por disco também têm sido usados.

Tratamento

O grupo *M.chelonae-abscessus* é responsável por aproximadamente 95% das infecções cutâneas disseminadas, causadas por MCR. Ao contrário de pacientes com infecção localizada, os pacientes com infecção disseminada apresentam múltiplos e pequenos abscessos dolorosos, às vezes fistulizados, celulite localizada e osteomielite. Artrites de pequenas articulações são também associadas ao grupo *M. chelonae-abscessus*. As *M. abscessus* e *M. chelonae* são, provavelmente, as espécies mais resistentes aos antibióticos entre as MCR patogênicas (BROWN-ELLIOTT & WALLACE JR., 2002), possivelmente pelas características moleculares anteriormente descritas.

No Brasil, são raros os casos de infecções cutâneas descritos. Existem alguns relatos, mas a maioria não publicada.

O tratamento das infecções causadas por MCR inclui, muitas vezes, uma abordagem cirúrgica associada ao uso de antibiótico, dependendo da susceptibilidade dos isolados e das manifestações clínicas.

A antibioticoterapia empírica, conforme os achados da literatura, para *M. abscessus* pode ser realizada utilizando-se claritromicina. Pode ser necessária a associação de um aminoglicosídeo, nos casos de acometimento sistêmico ou de imunossupressão. Neste caso o paciente deve ser acompanhado pelo monitoramento da função renal. As quinolonas podem ser usadas se os testes laboratoriais demonstrarem sensibilidade a esse grupo farmacológico.

ATENÇÃO:

Vale ressaltar que o tratamento adequado para cada indivíduo deve, preferencialmente, ser indicado pelo infectologista que o acompanha, podendo variar conforme o perfil de sensibilidade da cepa, as orientações das comissões de controle de infecção hospitalar (estados, municípios e hospitais), e as condições individuais.

Pode ser necessária a remoção cirúrgica de corpos estranhos e o debridamento de tecidos infectados é importante para o sucesso terapêutico. As infecções por MCR respondem de forma lenta, geralmente, por isso o tratamento pode ser demora por períodos de tempo demorados.

A identificação de infecção pós-procedimento cirúrgico por MRC deve ser comunicada à autoridade sanitária local ou diretamente à Anvisa, na Ficha de Notificação proposta.