

## BIOLOGIA, HISTOPATOLOGIA E TRATAMENTO DAS MICOBACTERIOSES DE TECIDOS MOLES

Carina Scanoni Maia<sup>1</sup>

Rayanne de Mesquita Barbosa<sup>2</sup>

Fernanda das Chagas Ângelo Mendes Tenório<sup>3</sup>

Juliana Pinto de Medeiros<sup>4</sup>

### INTRODUÇÃO

Com os avanços das técnicas moleculares, o gênero *Mycobacterium* está atualmente representado por 165 espécies e 13 subespécies (LEAO et al., 2013) que podem ser divididas em dois grupos com base no tempo de crescimento: as Micobactérias de Crescimento Lento (MCL) e as Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR). As MCL são as que requerem mais de sete dias de incubação para formar colônias visíveis em meio sólido, a partir de um inóculo diluído. Já as MCR requerem até sete dias de incubação para formar colônias visíveis em meio sólido a partir de um inóculo diluído (ANVISA, 2009).

As MCR também podem ainda ser denominadas de micobactérias não tuberculosas (MNT) ou não causadoras de tuberculose (MNTCR) ou atípicas (BROSET; MARTÍN; GONZALO-ASENSIO, 2015).

As MCR ou MNT são comumente encontradas no meio ambiente, particularmente no solo e na água, incluindo água potável, biofilmes em tubulações de sistema de distribuição de água, piscina, esgoto, superfícies e outros. Em virtude dessa grande dispersão, tais espécies podem colonizar transitoriamente as superfícies mucosas de indivíduos comumente imunocompetentes, equipamentos médicos, broncoscópicos, soluções para assepsia e materiais cirúrgicos (ANVISA, 2000; LIU et al., 2013).

A prevalência da infecção por MCR está se tornando cada vez mais comum na prática clínica (COWMAN et al., 2012). Quando se trata de doença extrapulmonar, as infecções de pele e tecidos subcutâneos são comumente causadas por *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. marinum* e *M. ulcerans*. A suspeita clínica é necessária para evitar retardo no diagnóstico e no tratamento (GRIFFITH, 2015).

---

<sup>1</sup> Professora do Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE, [carina.scanoni@gmail.com](mailto:carina.scanoni@gmail.com)

<sup>2</sup> Discente do Curso de Enfermagem da UFPE, [rayanne\\_mesquita2001@hotmail.com](mailto:rayanne_mesquita2001@hotmail.com)

<sup>3</sup> Professora do Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE, [fcas14@hotmail.com](mailto:fcas14@hotmail.com)

<sup>4</sup> Professora do Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE, [jupinto2@gmail.com](mailto:jupinto2@gmail.com)

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo avaliar os aspectos biológicos, histopatológicos e formas principais de tratamento das micobacterioses não tuberculosas, bem como as formas de diagnóstico.

## **METODOLOGIA**

Para compor esse trabalho, foi realizada uma revisão da literatura no período de março de 2019, cujos critérios de inclusão foram artigos publicados preferencialmente nos últimos 10 anos, no entanto, utilizando-se às vezes, de citações antigas clássicas, em revistas nacionais e internacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol, bem como sites oficiais que abordam os aspectos epidemiológicos e etiológicos das MNT.

Para tanto, bases de dados da *Medical Publications - PubMed* (<http://www.pubmed.gov>), *Science Direct* ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)), *The Lancet* (<http://www.thelancet.com>), *Latin American Literature in Health Sciences - LILACS* (<http://bases.bireme.br>), *Scientific Electronic Library Online - SciELO* (<http://www.scielo.org>), Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Ministério da Saúde foram exploradas.

No levantamento literário, foram empregadas palavras-chave nos idiomas inglês, espanhol e português: micobactéria não tuberculosa, micobactéria de crescimento rápido, infecção por micobacterioses, histopatologia das micobacterioses, micobactéria nos tecidos moles e tratamento. Como critérios de exclusão, foram descartados trabalhos incompletos e/ou muito antigos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Dos 108 periódicos localizados e analisados, 19 foram selecionados segundo critérios pré-definidos, onde se priorizou os que abordavam a micobacterioses não tuberculosas e infecções pós cirúrgicas.

As micobactérias são micro-organismos pequenos em forma de bastão sem flagelo, não formam esporos, não possuem cápsula e não produzem toxinas. São consideradas aeróbias estritas. São micro-organismos intracelulares, que infectam e proliferam-se no interior dos macrófagos. A maioria das espécies é capaz de crescer em meios simples contendo aminoácidos, glicerol e sais minerais (BERGEY; HENDRIKS; HOLT, 1994; TRABULSI; ALTERTHUM 2008).

As espécies que crescem em temperaturas inferiores a 37°C geralmente causam infecção cutânea, uma vez que a temperatura da pele é inferior a regiões mais internas do corpo humano. Outra capacidade apresentada pelas micobactérias é a retenção de fucsina básica pela parede celular, mesmo na presença de álcool e ácido, sendo assim consideradas bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Bactérias BAAR positivo retém fucsina, corando-se de vermelho, e as BAAR negativas coram-se de azul<sup>17</sup>. Outras características são: sequência G-C (guanina-citosina) do seu DNZ, presente em 61 a 71% das cepas, e, a síntese de ácidos micólicos de peso molecular de 60 a 90 C, liberando ésteres de pirólise de 22 a 26 C. São bacilos ligeiramente curvos, de 1 a 10 µm de comprimento e 0,2 a 0,6µm de largura, imóveis e incapazes de formar esporos, conídeos e cápsulas (TRABULSI; ALTERTHUM 2008).

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, possuindo uma estrutura própria composta de quatro camadas. Essa parede complexa e rica em lipídeos constitui uma barreira impermeável e eficiente, o que explica o fato delas serem amplamente reconhecidas, segundo diversos estudos, como as formas bacterianas mais resistentes aos desinfetantes / esterilizantes e a dessecação, sendo precedidas somente pelas formas bacterianas esporuladas, tornando-se difícil sua eliminação e prevenção da transmissão em instituições (RUNYON, 1959).

Apesar das micobactérias não comporem o grupo de maior prevalência entre as infecções relacionadas a assistência à saúde, as infecções causadas pelas MNT têm se tornado cada vez mais frequentes em diferentes países após procedimentos invasivos precedidos por processos inadequados de esterilização de equipamentos, aumentando a prevalência na prática clínica (GÓMEZ, 2009; MEMON; MEMON; WHITBY, 2016)

Estão diretamente relacionados procedimentos que utilizam cânulas e fibras óticas, como: cirurgias plásticas reparadoras ou estéticas e artroscopias; implantes de próteses cirúrgicas de qualquer natureza; implantes de marcapasso; cirurgias oftalmológicas; cirurgias cardíacas; procedimentos cirúrgicos caracterizados por acesso transcutâneo a cavidades estéreis e procedimentos estéticos invasivos. A adesão aos procedimentos de esterilização padronizados pelo Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária para instrumentais cirúrgicos, equipamentos médicos, soluções para marcação da pele e suprimentos de água, assim como a antisepsia da pele do paciente antes da cirurgia, podem prevenir infecções causadas pelas MCR (SMITH et al., 2016).

Os processos patológicos em humanos causados pelas MNT podem acometer qualquer tecido dos sistemas ou disseminar-se por todo o organismo. A doença ocasionada é denominada de micobacteriose (GÓMEZ, 2009; MEMON; WHITBY, 2016).

As doenças causadas por MNT na pele ou tecidos moles geralmente apresentam sinais e sintomas de inflamação como: dor, aumento de temperatura, eritema, nódulos e/ou abscessos, podendo evoluir para drenagem de secreção, fístulas ou deiscências de suturas. O período de incubação pode variar de uma semana a dois anos (ANVISA, 2011; ANVISA 2017). As lesões dermatológicas após perfuração e trauma comumente são causadas por MCR, como *M. fortuitum*, *M. abscessus* ou *M. chelonae* (ANVISA, 2014).

Os achados histopatológicos das lesões causadas por MCR são inflamação crônica granulomatosa e granulomas necrosante com presença de células epitelióides, histiócitos e células gigantes (ANVISA, 2009). Essas infecções geralmente apresentam-se com manifestações agudas e crônicas e ocorrem desde uma inflamação local até graves abscessos de tecidos profundos. Esses sinais/sintomas frequentemente incluem: hiperemia local; vesículas; formação de abscessos ou com uma reação inflamatória aguda e purulenta; formação de nódulos granulomatosos; ulceração na porta de entrada dos laparoscópios; fistulização com serosa ou secreções purulentas; dificuldade de cicatrização; febre ou não (GRIFFITH et al. 2009; VERONESI; FOCACCIA 2009; DUARTE et al.; 2009 ).

Comumente, há necessidade de drenagem da secreção e de submeter o paciente a inúmeras intervenções cirúrgicas posteriores, tanto para debridamento das lesões, como para retirada e reimplante de próteses. Após longo período de tratamento, com associação de antibióticos e debridamentos, há resolução dos sintomas da infecção. Foram relatados como tempo de tratamento das lesões até 18 meses (DUARTE et al.; 2009).

No Brasil, para as infecções pós cirúrgicas por MCR, foi instituído um protocolo nacional de tratamento de acordo com a localização, a extensão e o acometimento das lesões. Para feridas únicas e de topografia incisional superficial, é recomendado a realização do debridamento cirúrgico e uso da claritromicina por período de seis meses. Entretanto, em função da escassez de opções terapêuticas e de recidivas observadas após monoterapia com claritromicina, o uso de amicacina (até seis meses), associado a claritromicina (mínimo de seis meses), tem sido recomendado (ANVISA, 2009; SMITH et al., 2016).

Para todas as classificações, em caso de cultura negativa, mas presença de granulomas no exame histopatológico, é necessário manter claritromicina por 12 meses e amicacina por dois meses. Além disso, deve-se reavaliar o paciente, com exames clínicos e de imagem, 6, 12,

18 e 24 meses após o término do tratamento e, na suspeita de recidiva da infecção, todos os procedimentos diagnósticos deverão ser repetidos (ANVISA, 2009). Abaixo segue a tabela com os perfis de Susceptibilidade das Espécies de Micobactérias de Crescimento Rápido mais Prevalentes em Infecções Humanas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cultura é quase sempre necessária para o diagnóstico definitivo das MNT, porém, na ausência desse diagnóstico, as características clínicas e histopatológicas são determinantes para o tratamento.

**Palavras-chave:** Micobacterioses atípicas, Histopatologia, Granulomas, Amicacina, Claritromicina

## REFERÊNCIAS

ADEKAMBI, T., M.; REYNAUD-GAUBERT, G.; GREUB, M. J.; GEVAUDAN, B. et al. Amoebal coculture of "*Mycobacterium massiliense*" sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. **J Clin Microbiol**, v. 42, n.1, p.5493-501, 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Ministério as Saúde. Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília, (Brasil): Ministério da Saúde; 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Ministério da Saúde. Comunicado de Risco nº 002/2014 - GVIMS/GGTES/ANVISA - revisado. Brasília (Brasil): Ministério as Saúde; 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Relatório descrito de investigação de casos Infecções por Micobactérias Não Tuberculosas de Crescimento Rápido (MCR) no Brasil no período de 1998 a 2009. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2011a. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite\\_micobacteria/relatorio\\_descrito\\_mcr\\_16\\_02\\_11.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite_micobacteria/relatorio_descrito_mcr_16_02_11.pdf).

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Infecções por micobactérias de crescimento rápido: fluxo de notificações, diagnóstico clínico, microbiológico e tratamento. Infecções por micobactérias em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ou cosmiátricos. Nota técnica conjunta n 01/2009 SVS/MS e ANVISA. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite\\_micobacteria/nota\\_tecnica\\_conjunta.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite_micobacteria/nota_tecnica_conjunta.pdf). Acessado em 11/04/2019

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Métodos de Proteção AntiInfecciosa. Curso Básico de Controle de Infecção Hospitalar. Brasília (DF): ANVISA; 2000. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/pdf/CIHCadernoC.pdf>. Acessado em: 13 abr 2019.



BERGEY, D.H.; HENDRIKS D.; HOLT J. **Bergey's manual of determinative bacteriology**. 9ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. 787 p.

BROSET, E.; MARTÍN, C.; GONZALO-ASENSIO, J. Evolutionary landscape of the *Mycobacterium tuberculosis* complex from the viewpoint of PhoPR: Implications for virulence regulation and application to vaccine development. **MBio**, v. 6, n.5, p. 1-15, 2015.

BROWN-ELLIOTT, B. A.; WALLACE, J.R. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. **Clin Microbiol Rev**, v. 15, n.1, p. 716-46, 2002.

DUARTE, R. S., M. C. S.; LOURENÇO, L. S.; FONSECA, S. C. et al. Epidemic of Post-Surgical Infections Caused by *Mycobacterium massiliense* **J Clin Microbiol**, 47, n.7, p.2149-55, 2009.

GÓMEZ, N.A. Micobacterias no tuberculosas: una infección emergente? **An Pediatr**, v. 71, n.3, p.185-188, 2009.

GRIFFITH, D.E.; AKSAMI, T.; BROWN-ELLIOTT, B.A. et al. An KANNAIYAN, K.; RAGUNATHAN, L.; SAKTHIVEL, S.; SASIDAR, A.R. et al. Surgical Site Infections Due to Rapidly Growing Mycobacteria in Puducherry, India. **J Clin Diagn Res**, v. 9, n. 3, p.5-8, 2015.

LIU, R.; TO, K.K.; TENG, J.L.; CHOI, G.K. et al. *Mycobacterium abscessus* bacteremia after receipt of intravenous infusate of cytokine-induced killer cell therapy for body beautification and health boosting. **Clin Infect Dis** v, 57, n.7, p. 981-91, 2013.

MEMON, M.A.; MEMON, B.; WHITBY, M. *Mycobacterium Chelonae* associated with rapid erosion of non-sutured laparoscopic gastric band. **Int J Surg Case Rep**. v. 24, n.1, p.4-6, 2016.

MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. **Microbiologia Médica**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Nontuberculous Mycobacterial Diseases. **Am J Respir Crit Care Med**, v.175, n.1, p. 367- 416.

RUNYON, E.H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. **Med Clin North Am**, v. 43, n.1, p. 273-90, 1959.

SMITH, G.S.; GHIO, A.J.; STOUT, J.E. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria isolations among central North Carolina residents, 2006-2010. **J Infect**, v.72, n.6, p. 678-86, 2016.

TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM F. **Microbiologia**. 5ª ed. In: Ducati RG, Basso LA, Santos DS. Micobactérias. Editora Atheneu; 2008.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 4ª ed. In: Timermam A. Micobactérias Não-Tuberculosas e Doenças Associadas. Atheneu; 2009.