

São Paulo - 2005

**MICOBACTERIOSES:
RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**
(Manuscrito sujeito à revisão)

Secretaria Estadual de Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças



**Centro de Vigilância
Epidemiológica
"Prof. Alexandre Vranjac" -
Divisão de Tuberculose**



**Instituto Adolfo Lutz
Setor de Micobactérias**

2005- Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo

AUTORES

David Jamil Hadad -Universidade Federal do Espirito Santo

Jorge Ide - Instituto Clemente Ferreira

Lucilaine Ferrazoli - Instituto Adolfo Lutz

Márcia Seiscento – Disciplina de Pneumologia -Universidade de São Paulo

Maria Alice da Silva Telles - Instituto Adolfo Lutz

Maria Conceição Martins - Instituto Adolfo Lutz

Olavo Munhoz Leite - Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo

Suely Yoko Mizuka Ueki Instituto Adolfo Lutz

Revisado por

Vera Galesi - Centro de Vigilância Epidemiológica

Lucilaine Ferrazoli - Instituto Adolfo Lutz

Maria De Lourdes Viude Oliveira - Centro de Vigilância Epidemiológica

Maria Josefa Penón Rújula Gonçalves - Centro de Vigilância Epidemiológica

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Infecção, doença e colonização	1
1.2	Classificação das micobactérias não tuberculosas	1
1.2.1	MNT potencialmente patogênicas	3
1.2.2	MNT raramente patogênicas	3
1.2.3	Classificação quanto a patogenicidade utilizado pelo Setor de Micobactérias do IAL na liberação dos resultados de identificação de MNT	3
1.2.3.1	Isolamento sugestivo de doença	4
1.2.3.2	Isolamento potencialmente sugestivo de doença	4
1.2.3.3	Isolamento raramente sugestivo de doença	4
2	QUADRO CLÍNICO E CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS MAIS FREQUENTES CAUSADAS POR MNT	4
2.1	Doença pulmonar	4
2.2	Doença em sítios extrapulmonares	5
2.2.1	Doença de pele e tecidos moles	5
2.2.2	Linfadenite	7
2.2.3	Outros sítios	7
2.2.3.1	Doença do globo ocular	7
2.2.3.2	Doença do trato geniturinário	8
2.3	Doença disseminada	8
3	COLETA DE ESPÉCIME BIOLÓGICO	9
3.1	Espécimes de origem pulmonar	10
3.2	Espécimes de origem extrapulmonar	10
4	TRATAMENTO	11
4.1	Doença pulmonar ou disseminada	11
4.1.1	<i>Mycobacterium avium</i> e <i>Mycobacterim intracellulare</i>	11
4.1.2	<i>Mycobacterium kansasii</i>	12
4.1.3	<i>Mycobacterium abscessus</i> e <i>Mycobacterium chelonae</i>	13
4.1.4	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	13
4.2	Doenças cutâneas e oculares	13
4.2.1	<i>Mycobacterium marinum</i>	13
4.2.2	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	14
4.2.2	<i>Mycobacterium abscessus</i> e <i>Mycobacterium chelonae</i>	14
4.3	Linfadenite	14
5	TESTE DE SUSCETIBILIDADE	16
5.1	<i>Mycobacterium avium</i> e <i>Mycobacterim intracellulare</i>	16
5.2	<i>Mycobacterium kansasii</i>	16
5.3	<i>Mycobacterium marinum</i>	17
5.4	<i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> , <i>Mycobacterium fortuitum</i> , <i>Mycobacterium peregrinum</i>	17
6	FLUXO E RECOMENDAÇÕES NO ESTADO DE SÃO PAULO	17
7	REFERÊNCIAS	19
8	ANEXO - FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE CASO SUSPEITO DE MICOBACTERIOSE	26

1 INTRODUÇÃO

As micobactérias não tuberculosas (MNT) encontram-se dispersas na natureza e ao contrário das espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis* apresentam patogenicidade variável. A capacidade das MNT em produzir doença está claramente documentada na literatura e sua importância vem aumentando progressivamente, com isolamentos de diferentes espécies nos laboratórios de micobactérias (Falkinham, 1996; ATS, 1997; Tortoli, 2003).

O diagnóstico de doença por MNT exige muita cautela pois o seu isolamento de espécimes clínicos não estéreis do organismo pode significar colonização transitória ou contaminação. Por isso, a correlação clínico-laboratorial é de fundamental importância para o estabelecimento do diagnóstico de doença por MNT e para determinação da estratégia terapêutica (ATS, 1997).

Neste documento, o termo micobacteriose será utilizado para os casos de doença causada por qualquer espécie de MNT.

1.1 Infecção, Doença e Colonização

A microbiota humana se forma logo após o nascimento, com o estabelecimento de uma simbiose entre os microrganismos e o hospedeiro em todas as áreas do corpo expostas ao meio ambiente (boca, vagina, uretra, trato intestinal, ouvido). Alguns agentes infecciosos passam a habitar transitoriamente esta microbiota podendo ou não desencadear infecção, doença ou colonização de um determinado sítio (Granato, 2003).

A infecção implica na replicação do microrganismo nos tecidos do hospedeiro e uma síndrome clínica relacionada (doença). Entretanto, se a infecção provocar apenas uma resposta imune, sem uma doença clínica aparente, passa a ser chamada de infecção inaparente ou subclínica (Granato, 2003).

A colonização implica na presença de um microrganismo em um hospedeiro, sem qualquer expressão clínica ou reação imune detectada na época do seu isolamento (Granato, 2003).

As MNT presentes no meio ambiente, podem colonizar um hospedeiro e determinar ou não o aparecimento de infecção ou doença. O estabelecimento de um divisor entre infecção e doença é difícil face aos poucos testes intradérmicos disponíveis e sua baixa sensibilidade (Wolinsky, 1981).

1.2 Classificação das Micobactérias Não Tuberculosas

O gênero *Mycobacterium*, único da família *Mycobacteriaceae*, é constituído por espécies do complexo *M. tuberculosis*, *M. leprae* e outras denominadas de micobactérias não tuberculosas (MNT) (Collins et al., 1997; Brosch et al., 2002).

As espécies do complexo *M. tuberculosis* causam a tuberculose no homem e/ou animais. Esse complexo é composto pelas espécies *M. tuberculosis*, principal agente da

tuberculose humana, *M. bovis*, principal agente da tuberculose bovina, *M. bovis*-BCG, *M. africanum*, agente da tuberculose humana encontrado mais freqüentemente na África e *M. microti* que causa tuberculose em roedores. Recentemente, foram incluídas neste complexo *M. bovis* subsp *caprae*, causador de tuberculose em caprinos (Niemann et al., 2002) e *M. pinnipedii*, que causa tuberculose em leões marinhos e no homem (Cousins et al., 2003). O "*M. canettii*", uma variante de *M. tuberculosis* encontrada na região da Somália ainda não foi oficialmente reconhecido como uma espécie do complexo (Euzéby, 2005). Essas espécies são muito similares e apresentam 99,9% de identidade genética, possuindo a seqüência 16S rRNA idêntica. No entanto, apresentam diferenças fenotípicas, epidemiológicas e de patogenicidade (Brosch et al., 2002; Cousins et al., 2003).

Até o momento, 115 espécies e 11 subespécies estão registradas na lista de nomes bacterianos aprovados (Euzéby, 2005; DMZ, 2005).

As MNT podem ser identificadas com base em testes fenotípicos (tempo de crescimento, produção ou não de pigmentos, provas bioquímicas, crescimento ou não na presença de inibidores químicos) e testes moleculares (PRA, PCR Restriction Analysis, e sondas genéticas), (Tortoli, 2003).

De acordo com as características fenotípicas as MNT podem ser classificadas em quatro grupos com base em duas características: 1) produção de pigmentos carotenóides e 2) tempo de crescimento em meio de cultura; rápido se ocorrer antes de sete dias e lento se ocorrer em sete dias ou mais (Quadro 1), (Runyon, 1959; Collins et al., 1997).

Em algumas situações, a identificação da espécie de MNT não é possível devido a limitações metodológicas. Nesses casos, o resultado é fornecido de acordo com a classificação do Quadro 1.

Quadro 1 Classificação das MNT de acordo com o tempo de crescimento e produção de pigmento (Runyon, 1959)

Grupos	Pigmentação	Tempo de crescimento
Grupo I	Fotocromógenas	Lento
Grupo II	Escotocromógenas	Lento
Grupo III	Acromógenas	Lento
Grupo IV	Produtoras ou não de pigmento	Rápido

As MNT são também classificadas conforme sua capacidade de causar doença no homem como potencialmente patogênicas e não patogênicas (Quadro 2), (Davidson, 1989).

As MNT potencialmente patogênicas podem causar uma variedade de doenças em humanos e animais que diferem em severidade e importância em saúde pública. Geralmente as doenças disseminadas em pacientes portadores de Aids estão associadas a espécies de crescimento lento (Barreto et al., 1993; ATS, 1997). Por outro lado, as infecções pós-traumáticas são causadas por espécies de crescimento rápido (Freitas et al., 2003; Winthrop et al., 2003).

Quadro 2 Classificação das espécies de MNT de acordo com a patogenicidade

MNT POTENCIALMENTE PATOGÊNICAS	MNT RARAMENTE PATOGÊNICAS
<i>M. abscessus</i>	<i>M. agri</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. aurum</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. branderi</i>
<i>M. avium subsp. paratuberculosis</i>	<i>M. chitae</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. duvalli</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. fallax</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. flavescens</i>
<i>M. genavense</i>	<i>M. gastri</i>
<i>M. haemophilum</i>	<i>M. gordonae</i>
<i>M. immunogenum</i>	<i>M. hassiacum</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. mageritense</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. neoaurum</i>
<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. nonchromogenicum</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. phlei</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. porcinum</i>
<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. pulveris</i>
<i>M. peregrinum</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. terrae</i>
<i>M. shimoidei</i>	<i>M. triviale</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. vaccae</i>
<i>M. szulgai</i>	
<i>M. ulcerans</i>	
<i>M. xenopi</i>	

Fonte: Leão et al., 2004

1.2.1 MNT Potencialmente Patogênicas

No estado de São Paulo, as espécies mais freqüentemente isoladas são: complexo *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, sendo raramente isoladas: *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. asiaticum*, *M. lentiflavum*, *M. genavense* (Chimara, 2005; Ueki et al., 2005).

1.2.2 MNT Raramente Patogênicas

No estado de São Paulo, a espécie de MNT mais freqüentemente isolada é o *M. gordonae*, sendo raramente isoladas as espécies *M. triviale*, *M. nonchromogenicum*, *M. neoaurum* (Chimara, 2005; Ueki et al., 2005).

1.2.3 Classificação Quanto a Patogenicidade Utilizado pelo Setor de Micobactérias do IAL na Liberação dos Resultados de Identificação de MNT

No laudo de identificação da espécie de MNT emitido pelo Instituto Adolfo Lutz, constam o nome da espécie identificada e uma sugestão sobre o possível significado clínico do isolamento. O significado clínico é baseado na classificação de patogenicidade da espécie, na

origem e no número de espécimes clínicos dos quais foram isoladas a mesma espécie de MNT. Dessa forma, cada resultado recebe uma classificação quanto ao possível significado clínico do isolamento:

1.2.3.1 Isolamento sugestivo de doença

Quando a espécie potencialmente patogênica identificada se origina de um espécime clínico coletado de sítio estéril ou quando se têm no mínimo três isolamentos da mesma espécie de sítios não estéreis.

1.2.3.2 Isolamento potencialmente sugestivo de doença

Quando a espécie potencialmente patogênica identificada é isolada de um ou dois espécimes clínicos não estéreis.

1.2.3.3 Isolamento raramente sugestivo de doença

Quando a espécie raramente patogênica identificada é isolada de um ou dois espécimes clínicos não estéreis.

2 QUADRO CLÍNICO E CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

2.1 Doença Pulmonar

A doença pulmonar por MNT geralmente ocorre em pacientes com doença pulmonar crônica como pneumoconiose, doença pulmonar obstrutiva crônica, tuberculose pré-existente, bronquite crônica, bronquiectasia e doença esofágica associada à aspiração crônica de material alimentar pelas vias aéreas. Avaliação clínica é freqüentemente complicada devido à similaridade da sintomatologia com as doenças pulmonares pré-existentes. Os sinais e sintomas das doenças causadas pelas MNT são variáveis e inespecíficos. Na maioria das vezes, a sintomatologia clínica se assemelha à evolução crônica da tuberculose. Os pacientes podem apresentar: tosse crônica com expectoração e menos freqüentemente fadiga, febre, hemoptise e perda de peso (ATS, 1997; Koh et al., 2002).

A doença por MNT pode ocorrer, também, em pacientes imunodeprimidos como os submetidos a transplante renal, portadores de doenças linfoproliferativas, leucoses e/ou em uso de drogas imunodepressoras (McWhinney et al., 1992; Ena et al., 2005; Safdar et al., 2005).

No Brasil, as espécies mais freqüentemente associadas à doença pulmonar por MNT são: *M. kansasii* e *M. avium*. Outros patógenos como, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. lentiflavum*, *M. abscessus* e *M. szulgai* são isolados ocasionalmente (Silva et al., 1987; Ferrazoli et al., 1992; Barreto & Campos, 2000; Chimara, 2005).

Aproximadamente 80% das doenças pulmonares por MNT de crescimento rápido são causadas por *M. abscessus* e ocorrem mais freqüentemente em indivíduos com mais de 50 anos, mulheres e não fumantes (Brown-Elliott & Wallace, 2002; Koh et al., 2002).

Em geral, as imagens radiográficas são representadas por opacidades, cavitações, nódulos menores que 10mm e bronquectasias multifocais. As lesões radiográficas permanecem estáveis por longo período (meses ou anos). Os aspectos radiológicos da doença causada por *M. avium* e *M. kansasii* são similares aos da tuberculose pós-primária. A cavitação ocorre em 95% dos pacientes com *M. kansasii* e 75% dos pacientes com *M. avium* (Christensen et al., 1981; Koh et al., 2002), vide Quadro 3.

Quadro 3 Aspectos radiológicos mais freqüentes nas doenças pulmonares causadas por MNT

ESPÉCIE	ACHADO RADIOLÓGICO
<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	Cavidade de paredes finas nos lobos superiores, espessamento pleural apical, aumento ganglionar. O derrame pleural é incomum. Forma nodular bronquectásica: nódulos bilaterais e bronquectasias
<i>M. kansasii</i>	Cavidades de paredes finas em lobos superiores, derrame pleural. O envolvimento dos lobos inferiores é incomum
MNT de crescimento rápido:	
<i>M. abscessus</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i>	Opacidades intersticiais alveolares e/ou reticulonodulares. A cavitação é incomum. Na doença por <i>M. chelonae</i> observa-se micronódulos, bronquectasias difusas e área de consolidação focal

Adaptada da referencia: Koh et al., 2002

2.1.2 Critérios Laboratoriais

Isolamento da mesma espécie, em culturas de espécimes pulmonares (ATS, 1997):

Espécime clínico não estéril

- Escarro: três culturas positivas com baciloscopias negativas ou duas culturas positivas e uma baciloscopia positiva coletadas num período de um ano.
- Lavado brônquico: uma baciloscopia e cultura positiva ou apenas uma cultura positiva.

Espécime clínico estéril

- Biópsia de pulmão: uma cultura positiva e/ou um exame anatomopatológico apresentando formação de granuloma inflamatório com ou sem BAAR. Biópsia com granuloma (cultura negativa) e uma cultura positiva de escarro ou lavado brônquico.

2.2 Doença em Sítios Extrapulmonares

2.2.1 Doença de Pele e Tecidos Moles

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 com drenagem de secreção, fístulas ou deiscências de suturas. O período de incubação pode variar de uma semana a dois anos.

As espécies mais comumente associadas a doenças de pele são: *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. abscessus*. Geralmente as lesões ocorrem após traumatismos, fraturas ou injeções (ATS, 1997).

A doença cutânea por *M. marinum*, também, conhecida como granuloma de piscina, consiste de nodulações eritematosas, isoladas ou múltiplas, edemaciadas, que surgem em volta do local onde ocorreu o ferimento. Tais lesões podem evoluir para necrose e ulceração da pele ou podem permanecer estacionárias por longo período. Geralmente as lesões são únicas, mas em alguns casos pode haver múltiplas lesões assemelhando aos da esporotricose (ATS, 1997).

O *M. ulcerans* causa lesão ulcerada, também conhecida como úlcera de Buruli, apresentando evolução lenta e progressiva com destruição significativa da pele e tecidos adjacentes (Wagner & Young, 2003; Leão et al., 2004). A doença causada por *M. ulcerans* é endêmica em 32 países da África, oeste do Pacífico, Ásia e América do Sul (Wagner & Young, 2003). Até o momento não há registros de isolamento dessa espécie no Brasil.

Recentemente, têm sido descritos muitos casos de infecções e surtos causados por *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*. Esses surtos ocorreram por quebra da barreira corneana, cutânea ou mucosa nasal, por procedimentos médicos para fins terapêuticos ou para fins estéticos, muitas vezes realizados em clínicas de estética (Freitas et al., 2003; CDC, 2004; Prado & Castilho, 2004).

As infecções nosocomiais por *M. chelonae* são menos freqüentes que aquelas causadas por *M. abscessus*. No entanto, foram descritos muitos casos de infecção em cirurgias a laser, principalmente, em cirurgias para correção de miopia (Chung et al., 2000; Freitas et al., 2003).

2.2.1.1 Critérios laboratoriais.

Isolamento da mesma espécie, em culturas de espécimes provenientes do sítio acometido.

Espécime clínico estéril

- Nódulo fechado: uma cultura positiva obtida por aspiração da lesão de modo asséptico ou a biópsia da lesão.

Espécime clínico não estéril

- Múltiplas lesões abertas: culturas positivas de biópsias coletadas de múltiplas lesões.
- No caso de uma única lesão aberta, pelo menos uma cultura positiva de biópsia ou secreção e um anatomopatológico com processo inflamatório granulomatoso com ou sem necrose caseosa.

Nota: Em caso de suspeita de infecção por MNT de crescimento rápido, o material coletado da lesão, deve ser semeado em duplicata nos meios convencionais para isolamento de micobactérias (Löwenstein-Jensen) e também em meios de agar Sabourad ou Miller Hünton. Todos os meios devem ser incubados nas temperaturas de 30 e 37°C.

2.2.2 Linfadenite

A linfadenite cervical representa a forma mais comum de manifestação de infecção por MNT em crianças com idade entre 1 e 5 anos. A linfadenopatia por MNT em adultos HIV negativos é rara. A maior parte dos casos ocorre entre 1 e 5 anos de idade, principalmente nos países onde não há vacinação BCG de rotina (Romanus et al., 1995). Geralmente, o processo infeccioso tem seu início a partir de um ferimento na gengiva ou na mucosa faríngea e acarreta drenagem linfática para os linfonodos satélites. Os linfonodos freqüentemente mais atingidos são os do pescoço, principalmente os submandibulares. Os linfonodos inguinais, axilares e epitrocleares são acometidos mais raramente, sendo geralmente unilaterais (fato que também ocorre quando há acometimento de gânglios cervicais). A sintomatologia sistêmica é usualmente escassa; no local, normalmente não se verifica a presença de sinais inflamatórios ou de dor, porém quando se observa fistulização, esta, de forma geral se instala rapidamente. Algumas vezes observa-se regressão da linfadenomegalia e cura através de fibrose e calcificação (ATS, 1997).

É de fundamental importância o diagnóstico diferencial entre linfadenopatia causada por *M. tuberculosis* ou por complicações da vacina BCG ID e por outras MNT. O diagnóstico definitivo requer cultura com identificação da micobactéria. O teste tuberculínico negativo pode sugerir infecção MNT (ATS, 1997).

2.2.2.1 Critérios Laboratoriais

Isolamento da mesma espécie, em culturas de amostras provenientes do sítio acometido.

Espécime clínico estéril

- Punção com agulha fina ou gânglio obtido por excisão cirúrgica (se coletada de forma asséptica): uma cultura positiva.

Espécime clínico não estéril

- Secreção de gânglio: três culturas positivas.

Exames complementares: O diagnóstico presuntivo pode ser feito por um exame anatomopatológico compatível com granuloma caseoso com ou sem BAAR. Em alguns casos podem ser observados granulócitos degenerados, linfócitos e histiócitos epitelióides. Uma simples biópsia ou drenagem do linfonodo deve ser evitada, uma vez que estes procedimentos poderão levar a fistulização e à drenagem crônica. Por isso, a indicação é a excisão do linfonodo (ATS, 1997; Wagner & Young, 2003).

2.2.3 Outros Sítios

2.2.3.1 Doença do Globo Ocular

As doenças oculares por MNT, como ulcera de córnea e ceratites são geralmente precedidas de trauma ou uso de lentes de contato. Doenças causadas por MNT de crescimento rápido podem, também, ocorrer devido a uma complicação de cirurgias refrativas, podendo levar a importante diminuição da acuidade visual. Um rápido reconhecimento clínico com a

confirmação laboratorial e uma terapia adequada é fundamental para melhora clínica do paciente (Chung et al., 2000; Prado & Freitas et al., 2003; Winthrop et al., 2003).

2.2.3.1.1 Critérios Laboratoriais.

Isolamento da mesma espécie, em culturas de espécimes provenientes do globo ocular.

Espécime clínico não estéril

- Secreção da lesão: três culturas positivas de amostras coletadas em dias distintos.

Nota: Em caso de suspeita de infecção por MNT de crescimento rápido, o material coletado da lesão, deve ser semeado nos meios convencionais para isolamento de micobactérias (Löwenstein-Jensen) e também em meios de agar Sabourad ou Müller Hinton. Todos os meios devem ser incubados nas temperaturas de 30 e 37°C.

2.2.3.2 Doença do Trato Geniturinário

As doenças do trato geniturinário por MNT são muito raras. Alguns estudos descrevem a ocorrência em pacientes imunodeprimidos como por exemplo os submetidos a transplante renal (Qunibi et al., 1990, Queipo et al., 2003). Formas ainda mais raras são representadas pelo acometimento da próstata e do epidídimo (Mikolich & Mates, 1992).

A caracterização de infecção do trato urinário por MNT é um dilema diagnóstico, uma vez que a urina não se constitui em material confiável, devido ao elevado índice de isolamento de MNT saprófitas comumente encontradas na uretra terminal.

2.2.3.2.1 Critérios Laboratoriais.

Isolamento da mesma espécie em culturas de espécimes provenientes do trato geniturinário.

Espécime clínico não estéril

- Urina: três culturas positivas obtidas a partir de três amostras de urina coletadas pela manhã em dias distintos.

2.3 Doença Disseminada

Em geral os pacientes com doença disseminada apresentam alguma alteração do sistema imunológico. Os principais fatores de risco incluem infecção por HIV, doenças hematológicas, transplante de órgãos e tratamento com corticóides. A infecção disseminada é muito mais freqüente em pacientes com Aids que em pacientes HIV negativos (ATS, 1997).

De acordo com os critérios de definição de caso de Aids para indivíduos maiores de 13 anos, qualquer micobacteriose disseminada que não seja tuberculose, em órgãos outros que não o pulmão, pele ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associado a qualquer outra localização, define caso de Aids (Brasil, 2003).

A doença disseminada em pacientes HIV positivos, geralmente ocorre em estágios avançados de imunossupressão com CD4 < 100 e deve ser investigado em pacientes com febre, perda de peso, anemia, diarreia e elevação de fosfatase alcalina (ATS, 1997).

A espécie mais freqüentemente isolada de pacientes com Aids é o *M. avium*. Outras espécies de MNT podem causar doença disseminada, a exemplo do *M. kansasii* que geralmente está associado com doença pulmonar e *M. genavense*; que requer meios especiais para seu isolamento (ATS, 1997; Hadad et al., 2003).

Espécies menos freqüentes relacionadas a doença disseminada incluem: *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. malmoense*, (ATS, 1997).

2.3.1 Critérios laboratoriais

Isolamento em cultura de sangue ou medula óssea.

Espécime clínico estéril

- Sangue, medula óssea, biópsia: uma cultura positiva. No caso de doença disseminada, a hemocultura apresenta sensibilidade de 90%. Caso a cultura do primeira amostra de sangue seja negativa, está indicada a coleta de uma segunda amostra.

Exames complementares: o anatomopatológico de biopsias apresenta grande quantidade de BAAR, com necrose aguda ou crônica. Granulomas são raramente observados.

3 COLETA DE ESPÉCIMES BIOLÓGICOS

A confirmação do caso de micobacteriose exige a realização da cultura de espécimes provenientes do sítio afetado. As MNT isoladas de espécimes clínicos podem ou não estar causando doença. A diferenciação entre estas situações é importante para o estabelecimento de um diagnóstico correto e uma estratégia de tratamento. A caracterização do sítio de procedência dessas micobactérias em estéril ou potencialmente contaminado é uma das etapas para esta diferenciação.

São considerados estéreis os líquidos: peritonal, pericárdico, sinovial, pleural, liquor; gânglio linfático, sangue, medula óssea, biópsias ou espécime coletado por punção de sítio fechado. No entanto esses materiais só poderão ser considerados estéreis desde que a coleta seja feita com os devidos cuidados de assepsia.

São considerados não estéreis: escarro espontâneo e induzido, lavado bronco-alveolar, lavado brônquico, urina, biópsias do trato digestivo, do pulmão e de pele.

3.1 Espécimes de Origem Pulmonar

3.1.1 Escarro

Deve ser proveniente da árvore brônquica, obtido após esforço da tosse. Recomenda-se a coleta em dias consecutivos, uma no momento da consulta e outras duas nas manhãs seguintes. O escarro deve ser acondicionado e transportado cuidadosamente, para evitar o risco de contaminação das pessoas e do ambiente. Recomenda-se a coleta em potes de boca larga descartáveis, com tampa de rosca, fechamento hermético e com capacidade de 35 a 50mL. O espécime deve ser encaminhado ao laboratório no mesmo dia da coleta, ou em até três dias se mantido sob refrigeração.

3.1.2 Lavado brônquico

Deve ser coletado em frasco estéril e enviado imediatamente ao laboratório. Se o transporte não puder ser realizado imediatamente, conservar sob refrigeração.

3.2 Espécimes de Origem Extrapulmonar

3.2.1 Espécimes estéreis:

3.2.1.1 Líquidos cefalorraquidiano, pericárdico, ascítico, pleural, sinovial.

Devem ser coletados e transportados em tubos ou frascos estéreis e enviados imediatamente ao laboratório.

3.2.1.2 Sangue

A hemocultura é indicada para pacientes imunodeprimidos, principalmente nos portadores da Aids. Após assepsia local, coletar 5 ml de sangue, utilizando-se uma seringa sem anticoagulante e inocular em qualquer um dos frascos de meio de cultura BACTEC 13A (BACTEC 460 TB), MycoF (BACTEC geração 9000) ou MBBacT (MBBacT 120 ou 240). Os frascos devem ser encaminhados ao laboratório para incubação no equipamento automatizado. Na ausência do sistema automatizado, pode-se coletar 10 mL de sangue (sem anticoagulante) e inocular nos frascos contendo meio bifásico com PNB (5mL) e sem PNB (5mL). Posteriormente os frascos devem ser encaminhados ao laboratório.

3.2.1.3 Aspirado de Medula Óssea

Coletar o maior volume possível, trocar a agulha e inocular preferencialmente em qualquer um dos meios citados para o sangue. Na ausência desses meios inocular diretamente em meio de Löwenstein-Jensen. Fazer um esfregaço em lâmina e encaminhar ao laboratório.

3.2.1.4 Biópsias

Devem ser colocadas em frascos estéreis contendo água destilada ou solução fisiológica 0,9% estéril (nunca formol), e transportadas imediatamente ao laboratório.

3.2.2 Espécimes Contaminados

3.2.2.1 Urina

Após cuidadosa higiene local, coletar o volume total da 1ª micção da manhã, em frascos estéreis. Recomenda-se coletar em três dias consecutivos e encaminhar imediatamente ao laboratório. **Obs: É contra indicada a coleta de urina de 24 horas.**

3.2.2.2 Secreções

Coletar por punção e colocar em frasco estéril. Sempre que possível evitar a coleta com swab. Caso a mesma não possa ser evitada, colocar o swab em frasco estéril contendo 1mL de água destilada ou solução fisiológica estéril. Encaminhar imediatamente ao laboratório.

3.2.2.3 Secreções Oculares

Devem ser coletadas pelo médico. O material deve ser coletado da área afetada evitando-se a contaminação por fluidos e secreções adjacentes. A coleta deve ser realizada anterior ao início do tratamento. Quando a área afetada for a conjuntiva ou a córnea deve se utilizar a espátula de Kimura. Espátulas descartáveis, também, podem ser usadas. O swab de algodão pode ser utilizado para coleta de material da margem da pálpebra e conjuntiva. Após a coleta, colocar a espátula descartável ou o swab em um tubo estéril contendo 1 ml de solução fisiológica ou água destilada estéril. Encaminhar imediatamente ao laboratório (Kirk et al., 1994).

4 TRATAMENTO

Não existe consenso sobre o tratamento mais adequado para as MNT. As orientações terapêuticas baseiam-se em estudos retrospectivos, com poucos casos e muitas vezes não comparáveis (ATS, 1997).

4.1 Doença Pulmonar ou Disseminada

4.1.1 *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*

A claritromicina é a droga de escolha, no entanto, deve ser associada à pelo menos duas outras drogas para evitar a resistência. Estudos comparativos entre a eficácia da azitromicina e claritromicina associadas ao etambutol demonstraram que a esterilização no escarro ocorreu mais rapidamente no grupo que utilizou a claritromicina (Karakousis et al., 2004). Doses de claritromicina superiores a 1g/dia estão associadas a maior incidência de efeitos colaterais, sem potencialização da atividade antimicobacteriana (Cohn et al., 1999; Griffith et al., 1996).

A associação de rifabutina (300mg/dia) ao esquema de claritromicina (500mg 2xdia) e etambutol (1200mg/dia) demonstrou que a rifabutina não interfere na resposta bacteriológica ou

sobrevida, no entanto, esta associação reduziu o desenvolvimento de resistência a claritromicina (Gordin et al., 1999). A associação de clofazimina ao esquema claritromicina + etambutol não demonstrou benefícios na esterilização bacteriológica e ou na sobrevida, portanto não é uma associação recomendada (Field et al., 2004; Chaisson et al., 1997; Fournier et al., 1999).

Os aminoglicosídeos são utilizados, principalmente, em casos de resistência a claritromicina (Dube et al., 1999). Apesar da ausência de estudos clínicos, especialistas recomendam que para as formas disseminada ou pulmonar cavitária grave, a amicacina e uma quinolona (ciprofloxacina, levofloxacina ou moxifloxacina) sejam acrescentadas ao esquema de claritromicina, etambutol, rifampicina (Karakousis et al., 2004). Quanto a amicacina, recomenda-se atenção especial à nefro e a neurotoxicidade. O tempo de uso é controverso, sendo sugerido pelo menos, até a negatificação da cultura de escarro.

Entre as quinolonas, a moxifloxacina demonstrou experimentalmente maior atividade em micobactérias resistentes a claritromicina (Bermudez et al., 2003). Em casos de resistência a claritromicina são recomendados esquemas com uma quinolona (moxifloxacina ou levofloxacina), etambutol, rifampicina e amicacina (Karakousis et al., 2004; Manfredi et al., 2004).

O tempo de tratamento deve ser no mínimo de 12 a 18 meses, com culturas negativas por mais de 12 meses. Em pacientes HIV positivos, em uso de HAART, o esquema de tratamento só deverá ser interrompido com no mínimo seis meses da contagem de linfócitos CD4 ter ultrapassado $> 100\text{cel}/\text{mm}^3$.

Em pacientes idosos o uso prolongado de claritromicina pode apresentar efeitos colaterais, gastrointestinais, auditivos, reações alérgicas e hepatite. A claritromicina pode ser substituída com menos efeitos colaterais pela azitromicina. A rifabutina embora possa ser mais efetiva que a rifampicina, pode ser responsável por poliartralgia, uveíte anterior e leucopenia. A dose de rifabutina não deve ser superior a 300mg/dia. A rifampicina e a rifabutina, através da indução do citocromo P450 podem diminuir o nível sérico da claritromicina, uma vez que essas drogas são metabolizadas no fígado pelas enzimas desse citocromo. Essa associação pode estar relacionada com a hepatotoxicidade .

4.1.2 *Mycobacterium kansasii*

O tratamento recomendado é rifampicina, isoniazida e etambutol. Os aminoglicosídeos (estreptomicina ou amicacina) e a claritromicina podem ser recomendados em doenças pulmonares graves, com cavidades e ou doenças disseminadas, até que haja negatificação da cultura do escarro (ATS,1997; BTS,1999). Em pacientes que utilizaram esquemas de tratamento de tuberculose e não obtiveram cura é aconselhável a associação de duas novas drogas não utilizadas anteriormente.

Outros agentes de segunda linha que apresentam atividade contra *M. kansasii* são: fluoroquinolonas e sulfametoxazol. A pirazinamida é contra-indicada devido à resistência *in vitro* do *M. kansasii* a essa droga (Alcaide et al., 2004).

O tratamento deve ser mantido por 18 meses e no mínimo 12 meses após negatificação da cultura (ATS, 1997).

4.1.3 *Mycobacterium abscessus* e *Mycobacterium chelonae*

Aproximadamente 80% dos casos de doenças pulmonares por MNT de crescimento rápido são causadas pelo *M. abscessus* e 15% por *M. fortuitum* (ATS, 1997).

A doença pulmonar por *M. abscessus* é de difícil tratamento e geralmente apresenta piora clínica, radiológica e persistência de culturas positivas. Na maioria das vezes está associada a colonizações de bronquectasias. Alguns estudos demonstraram que a cirurgia da parte pulmonar envolvida, preferencialmente após tratamento quimioterápico pode resultar em cura (Young & Wagner, 2003). As opções de tratamento para os pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia incluem: claritromicina, amicacina e quinolonas (BTS, 1999).

4.1.4 *Mycobacterium fortuitum*

O tratamento de doença pulmonar por *M. fortuitum* com quinolonas, sulfonamidas, doxiciclina, amicacina e cefoxetina usualmente são eficazes (ATS, 1997; Wagner & Young, 2004). O tratamento deve ser mantido por 6-12 meses dependendo da evolução clínica e bacteriológica (ATS, 1997).

4.2 Doenças Cutâneas e Oculares

Muitas espécies de MNT tem sido isoladas de pacientes com doenças cutâneas, oculares, ósseas e cardíacas, mas a maioria dos casos está associada com as MNT de crescimento rápido (*M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*) e podem ocorrer após traumas, cirurgias, colocação de catéteres e procedimentos endoscópicos. Em pacientes imunossuprimidos, com lesões de pele e tecido subcutâneo, pode ocorrer disseminação, tornando necessário o debridamento cirúrgico, das lesões cutâneas, subcutâneas, ocular ou óssea (Galil et al., 1999; Tebas et al., 1995).

4.2.1 *Mycobacterium marinum*

As doenças cutâneas e dos tendões podem também ser causadas por *M. marinum*. O tratamento é variável, incluindo desde a observação de pequenas lesões, excisão cirúrgica e o tratamento com drogas utilizadas para tuberculose. A combinação de rifampicina e etambutol ou a monoterapia com doxiciclina, minociclina e sulfametoxazol-trimetropim pode ser utilizado.

Há casos bem sucedidos de tratamento apenas com o uso de claritromicina (Wagner & Young, 2004), vide quadro 5.

4.2.2 *Mycobacterium fortuitum*

Há muitos casos descritos na literatura de surtos e infecção cutânea por *M. fortuitum*. O tratamento sistêmico recomendado deve incluir pelo menos duas drogas, a claritromicina e ciprofloxacina. Outras drogas possíveis no esquema dependendo do teste de sensibilidade são: doxiciclina, imipenem, cefoxetina e sulfametoxazol – trimetropim (Griffith et al., 1996).

4.2.3 *Mycobacterium chelonae* e *Mycobacterium abscessus*

As espécies *M. chelonae* e *M. abscessus* causam doença localizada usualmente seguida de traumatismos ou cirurgias.

O tratamento recomendado para as doenças cutâneas localizadas é a monoterapia com claritromicina. Nas formas extensas ou não responsivas recomenda-se, preferencialmente, a associação da claritromicina e amicacina (SES, 2005), vide Quadro 5.

Outras drogas possíveis no esquema dependendo do teste de sensibilidade são: imipenem e a cefoxetina. O tempo de tratamento deve ser prolongado, no mínimo seis meses dependendo da resolução clínica das lesões.

Em doenças oculares a amicacina, ciprofloxacina e ofloxacina tópicos têm sido utilizadas associadas ao uso oral.

Durante a evolução do tratamento das doenças cutâneas pode ocorrer uma exacerbação da sintomatologia, denominada de reação paradoxal, em decorrência de um aumento da resposta imune. Nesses casos recomenda-se prolongar o tratamento para 12 meses e realizar o TS para direcionar o tratamento e associação com outras drogas (SES, 2005).

4.3 Linfadenite

A excisão cirúrgica sem quimioterapia é o tratamento recomendado para crianças com linfadenite cervical por MNT, incluindo aquelas causadas pelo *M. avium*, *M. scrofulaceum* e *M. kansasii* (Wolinsky, 1995; Taha et al., 1985).

Vale ressaltar, que é de fundamental importância o diagnóstico diferencial entre linfadenopatia causada por *M. tuberculosis*, por complicações da vacina BCG ID e por outras MNT. O diagnóstico definitivo requer cultura e identificação da micobactéria do linfonodo removido (ATS, 1997).

Quadro 5- Esquemas de tratamento recomendado, considerando as drogas disponíveis

ESPÉCIE	FORMA CLÍNICA	DROGA/CONDULTA	DURAÇÃO
<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	Pulmonar	Claritromicina - 500mg (2x ao dia) + Etambutol - 25mg/kg/dia + Rifampicina - 600 mg	12-18 meses de tratamento e pelo menos 12 meses de culturas negativas
	Pulmonar cavitária ou disseminada	Adicionar ao esquema acima: Amicacina - 15 mg/dia (3 a 6 meses até a negatificação da cultura) + Levofloxacina - 500mg/dia ou moxifloxacina - 400mg/dia	
	linfadenite - crianças	Exérese cirúrgica	
	linfadenite em adultos	Exérese cirúrgica. Em caso de recidiva, nova excisão + Rifampicina 600mg/dia + Etambutol - 15mg/kg/dia + Claritromicina - 500mg (2x ao dia)	9-24 meses conforme evolução
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar e extrapulmonar	Isoniazida - 300mg + Rifampicina - 600mg + Etambutol - 25mg/kg/dia	12-18 meses de tratamento e pelo menos 12 meses de culturas negativas
	Pulmonar cavitária ou disseminada	Acrescentar ao esquema acima: Estreptomicina (0,5 a 1g/dia) por 2 meses, a seguir 2x por semana (6 a 12 meses)	
	Linfadenite	Exérese cirúrgica	
<i>M. marinum</i>	Cutânea localizada	Etambutol - 25mg/kg/dia + Rifampicina - 600 mg ou Claritromicina 500mg (2x ao dia) ou Doxiciclina 100 mg (2x ao dia)	No mínimo 3 meses
<i>M. fortuitum</i>	Cutânea localizada	Claritromicina 500mg (2x ao dia) + Ciprofloxacina 500mg (2x ao dia)	4-6 meses
<i>M. fortuitum</i>	Pulmonar (raro), disseminada ou cutânea extensa	Claritromicina 500mg (2x ao dia) + Quinolona (Levofloxacina 500mg/dia ou Moxifloxacina 400mg/dia) + Amicacina -15 mg/kg/dia (3 a 6 meses até a negatificação da cultura) ou Imipenen - 500-750 mg (3x ao dia) ou Cefoxetina 200 mg/dia	6-12 meses
<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i>	Pulmonar, disseminada ou cutânea extensa	Claritromicina - 500mg (2x ao dia) + Amicacina -15 mg/ Cefoxetina - 200mg/dia ou Imipenem - 500-750mg (3x ao dia), dia (3 a 6 meses até negatificação da cultura)	12-18 meses de tratamento e pelo menos 12 meses de culturas negativas
	Cutânea localizada	Claritromicina 500mg (2x dia)	
	Ocular	Claritromicina + quinolona tópica: amicacina ou ciprofloxacina ou ofloxacina	6 meses
Outras espécies		Consultar o CVE-SP para indicação	

Fonte: ATS, 1997; Wagner & Young, 2004

5 TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE

São poucos os estudos sobre a correlação do resultado do teste de suscetibilidade *in vitro* (TS) e o prognóstico clínico para as doenças causadas por MNT. Por esse motivo não é recomendável a realização do TS para todas as espécies, pois é grande a probabilidade da utilização de um esquema incorreto de tratamento que poderá ser prejudicial ao paciente.

Com algumas exceções o TS pode ser realizado, mas somente no caso em que houver a confirmação de que a cepa isolada é clinicamente significativa. Mesmo assim, o médico deverá ter em mente que este resultado é duvidoso e deve ter cautela em sua interpretação. Por isso, não serão realizados TS rotineiramente de cepas identificadas como MNT.

Os métodos para determinar o perfil de sensibilidade de *M. tuberculosis* não são recomendados para as MNT, e no caso, o método mais aceito é o MIC (concentração inibitória mínima em meio líquido).

De acordo com ATS (1997) e NCCLS (2005), somente as espécies de MNT listadas abaixo devem ser submetidas ao TS.

5.1 *Mycobacterium avium e Mycobacterium intracellulare*

O TS pode ser realizado nas seguintes situações:

- MNT isolada de sangue/medula óssea ou tecidos (pacientes com doença disseminada).
- MNT clinicamente significativa isolada de pacientes em terapia prévia com macrolídeos.
- MNT isolada de pacientes que desenvolveram bacteremia durante a terapia com macrolídeos.
- MNT isolada de pacientes que apresentaram recaídas durante a terapia com macrolídeos.

O TS pode ser repetido após três meses de tratamento para pacientes com doença disseminada e após seis meses de tratamento para pacientes com doença pulmonar, se o paciente apresentar cultura positiva e não apresentar melhora clínica.

Drogas: azitromicina e claritromicina.

5.2 *Mycobacterium kansasii*

Rotineiramente o TS não é necessário, pois esta espécie responde bem ao tratamento com isoniazida, rifampicina e etambutol. No caso de pacientes HIV positivos é utilizado rifabutina em lugar de rifampicina. O TS pode ser realizado nas seguintes situações:

- Falência do tratamento
- Resposta não favorável durante o tratamento.

Drogas: isoniazida, rifampicina e etambutol. Teste para drogas alternativas: rifabutina, estreptomicina, claritromicina, amicacina, ciprofloxacina, sulfametoxazol.

5.3 *Mycobacterium marinum*

Não é recomendado o TS rotineiro desta espécie, podendo ser realizado em caso de:

- Falência após vários meses de tratamento, com cultura persistentemente positivas.
Drogas: rifampicina, etambutol, doxiciclina.

5.4 Micobactérias de crescimento rápido: *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium peregrinum*.

O MIC é indicado somente nos casos confirmados clinicamente.

- Falência em erradicar a MNT de crescimento rápido de qualquer sítio (exceto pulmonar) após seis meses de tratamento apropriado. Drogas: amicacina, ciprofloxacina, doxiciclina, claritromicina, ceftoxetina, imipenem, sulfametoxazol e tobramicina.

6 FLUXO E RECOMENDAÇÕES NO ESTADO DE SÃO PAULO

As micobacterioses não são doenças de notificação compulsória. No entanto, como o tratamento depende de drogas fornecidas pelo Ministério da Saúde, é obrigatório o registro do caso no CVE - Divisão de Tuberculose. O registro deve ser feito por FAX (3082 2772 ou 3066 8291), através do envio do formulário disponível no Anexo 1 deste documento.

Os casos suspeitos devem ser encaminhados para confirmação do diagnóstico e tratamento em um dos ambulatórios de referência listados abaixo:

São Paulo

Instituto Central do Hospital das Clínicas

Av. Dr. Enéas de Carvalho de Aguiar , 255 - 5º Andar - sala 4A

Disciplina Pneumologia

Cerqueira César - São Paulo - SP

CEP 05403-900

Responsável: Dra. Márcia Seiscento/ Dr. Sidney Bombarda

Fone: (11) 3069 6107 FAX 3069 7521

São Paulo

Instituto Central do Hospital das Clínicas

Av. Dr. Enéas de Carvalho de Aguiar , 255 – 4º Andar 4028

Cerqueira César – São Paulo – SP

CEP 05403-900

Responsável: Dr. Olavo Henrique Munhoz Leite

Fone: (11) 3085 8330

São Paulo**Universidade de São Paulo - Faculdade de Saúde Pública**

C.S.E. "Geraldo de Paula Souza"

Av. Dr. Arnaldo , 925

Cerqueira César - SP

CEP 01255-000

Responsável: Dra Jarina de Albuquerque Pinto

Fone: (11) 3066 7721 / 3066 7726

São Paulo**Conjunto Hospitalar do Mandaqui**

Ambulatório do Mandaqui -Gerencia do Ambulatório - Prédio Amarelo

Rua Voluntários da Pátria, 4301

Mandaqui - São Paulo

CEP 02401-000

Responsável: Dra. Norma Forastier

Fone: (11) 6281-5296 FAX: 6281 5125

São Paulo**Instituto Clemente Ferreira**

Rua da Consolação , 717 - São Paulo - SP

CEP 01301-000

Responsável: Dr. Jorge Ide

Fone: (11) 3257 6579 / 3257 6680 / 3257 0624

Mogi das Cruzes**Hospital Dr. Arnaldo Pezzutti Cavalcanti**

Estrada da Varinhas Km 3,5 –

Jundiapéba – Mogi das Cruzes – São Paulo

CEP 08750-970

Responsável: Dr. Wagner Ferreira dos Santos

Fone: (11) 4727-2999

Campinas**Policlínica II - Ambulatório de Referencia de Pneumo/Tisiologia**

Av. Dr. Campos Sales, 737 - 6º ANDAR

Centro - Campinas

CEP 13010-081

Responsável: Dra. Sílvia H.R. Mateus
Fone: (19) 3234 0299 FAX (19) 3235 1810

Ribeirão Preto

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Departamento de Clínica Médica
Av. Bandeirantes nº 3.900 - Campus Universitário -
Bairro Monte Alegre - Ribeirão Preto
CEP 14080-900
Responsável : Dra. Maria Janete Moya
Fone (16) 3602 2460 / 3602 2465 FAX : (16) 3602 2464

Santos

SMS- Secretaria Municipal de Santos - SEVIEP

DEVAT- Departamento de Vigilância, COVIG – Coordenadoria de Vigilância
Praça Rui Barbosa , 23 , 5º andar
Centro- Santos – SP
CEP 11010-130
Responsável : Dr. Francisco Eugênio M . Araújo
Fone (13) 3219 2420

ARES - Taubaté

Rua Alcaide Mor Camargo, 100
Jardim Russi - Taubaté
CEP 012010-240
Responsável: Dra. Maria Helena
Fone (12) 232-2220

7 REFERÊNCIAS

Alcaide F, Calatayud L, Santin M, Martin R. Comparative in vitro activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional antimycobacterial drugs against *Mycobacterium kansasii*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4562-65.

American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:S1-S25.

Barreto AMW, Campos CED. Micobactérias “Não Tuberculosas” no Brasil. Bol Pneum Sani 2000; 8: 23-32.

Barreto JA, Palaci M, Ferrazoli L, Martins MC, Suleiman J, Lorenço R, Ferreira OC Jr, Riley LW, Johnson WD Jr, Galvão PA. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from bone marrow aspirates of AIDS patients in Brazil. J Infect Dis 1993; 168: 777-779.

Bermudez LE, Kolonoski P, Petrofsky M, Wu M, Inderlied CB, Young LS. Mefloquine, moxifloxacin, and etambutol are a triple-drug alternative to macrolide-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* disease. J Infect Dis 2003; 187: 1977–1980.

Brasil. Ministério da Saúde. Critérios de definição de casos de Aids em adultos e crianças. Brasília, 2003. Série manuais nº 60. 56p.

British Thoracic Society. Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines, 1999, Thorax 2000; 55: 210-218.

Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, Garnier T, Gutierrez C, Hewinson G, Kremer K, Parsons LM, Pym AS, Samper S, van Soolingen D, Cole S. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 3684-3689.

Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2002; 15: 716-46.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nontuberculous mycobacterial infections after cosmetic surgery-Santo Domingo, Dominican Republic, 2003-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 509.

Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, Fessel WJ, Ruskin J, Lahart C, Benson CA, Meek K, Siepmann N, Craft JC. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the

treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. AIDS 1997; 11: 311-317.

Chimara E. Avaliação de métodos moleculares para identificação de micobactérias e elaboração de um algoritmo de identificação 2005. Tese de Doutorado, apresentada a Universidade Federal de São Paulo.

Chung MS, Goldstein MH, Driebe WT Jr, Schwartz BH. *Mycobacterium chelonae* keratitis after laser in situ keratomileusis successfully treated with medical therapy and flap removal. Am J Ophthalmol. 2000;129: 382-4

Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, Hodges JS, Chesnut J, Child CC, Franchino B, Gibert CL, El-Sadr W, Hafner R, Korvick J, Ropka M, Heifets L, Clotfelter J, Munroe D, Horsburgh CR Jr. A prospective randomised trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, Clin Infect Dis 1999; 29: 125-133.

Collins CH, Grange JM, Yates MD. Tuberculosis Bacteriology – Organization and Practice. Butterworth-Heinemann, Oxford, 2nd ed.1997.

Cousins DV, Bastida R, Cataldi A, Quse V, Redrobe S, Dow S, Duignan P, Murray A, Dupont C, Ahmed N, Collins DM, Butler WR, Dawson D, Rodriguez D, Loureiro J, Romano MI, Alito A, Zumarraga M, Bernardelli A.. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2003; 53: 1305-1314.

Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, Chapman JS, Murry RC, Anderson J, Hurst GA. Initial roentgenographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis*, *M kansasii*, and *M intracellularis* infections. Chest. 198; 80:132-6

Davidson PT. The diagnosis and management of disease caused by *M. avium* complex, *M. kansasii*, and other mycobacteria. Clin. Chest. Med., 10(3): 59-63, 1989.

DMZ. Bacterial nomenclature Up to Date. Disponível em: (<http://www.dsmz.de/bactnom/bactname.htm>). Acesso em 15 nov 2005.

Dube MP, Torriani FJ, See D, Havlir DV, Kemper CA, Leedom JM, Tilles JG, McCutchan JA, Sattler FR. Successful short-term suppression of clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS. California Collaborative Treatment Group. Clin Infect Dis 1999; 28:136-8.

Ena P, Sechi LA, Molicotti P, Ortu S, Zanetti S. Cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection extending in the lower extremities in a renal transplanted patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19(4): 504-5

Euzéby JP. List of bacterial names with standing in nomenclature. Disponível em: (<http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.htm>). Acesso em 09 mar 2005.

Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Reviews 1996; 9: 177-215.

Ferrazoli L, Silva EAM, Ichikawa T, Palaci M. Micobactérias outras que não o *Mycobacterium tuberculosis*: análise da ocorrência e de aspectos relevantes da infecção. Hansen Int 1992; 17: 15-20.

Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. Chest 2004;126: 566-8.

Fournier S, Burguiere AM, Flahault A, Vincent V, Treilhou MP, M Eliazewicz. Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin- ethambutol therapy for *Mycobacterium avium* complex septicemia in AIDS patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 16–22.

Freitas D, Alvarenga L, Sampaio J, Mannis M, Sato E, Sousa L, Vieira L, YuMC, Martins MC, Hofling-Lima A, Belfort R Jr. An outbreak of *mycobacterium chelonae* infection after LASIL. Ophthalmology 2003, 110:276-285.

Galil K, Miller LA, Yakus MA, et al.: Abscesses due to *Mycobacterium abscessus* linked to injection of unapproved alternative medication. Emerg Infect Dis 1999; 5: 681-7.

Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, Cohn DL, Wynne B, Paxton L, Perry K, Horsburgh CR Jr. A randomised, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex, Clin Infect Dis 1999; 28: 1080–1085.

Griffith DE, Wallace RJ: New developments in the treatment of nontuberculous mycobacterial (NTM) disease. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 301-10.

Hadad DJ, Smole SC, Martins MC, Chimara E, Ueki SMY, Palhares MC, Arbeit RD, Pignatari AC. Disseminated *Mycobacterium genavense* in an HIV-infected patient from South America. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 502-503.

Heifets LB: Antimycobacterial drugs. *Semin Respir Infect* 1994; 9: 84-103.

Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004; 9: 557-65.

Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent. *Korean J Radiol* 2002; 3: 145-57.

Leão SC, Martin A, Mejia GI, Palomino JC, Robledo J, Telles MAS, Portaels F. Practical handbook for phenotypic and genotypic identification of Mycobacteria, 2004.

McWhinney PH, Yates M, Prentice HG, Thrussell M, Gillespie SH, Kibbler CC. Infection caused by *Mycobacterium chelonae*: a diagnostic and therapeutic problem in the neutropenic patient. *Clin Infect Dis*. 1992;14(6): 1208-12

Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, Ferri M, Morelli S, Calza L. Epidemiological, clinical and therapeutic features of AIDS-related *Mycobacterium kansasii* infection during the HIV pandemic: an 11-year follow-up study. *HIV Med* 2004; 6:431-36.

Mikolich DJ, Mates SM. Granulomatous prostatitis due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis*. 1992;14(2): 589-91.

Granato PA. Pathogenic and indigenous microorganisms of humans. In: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: American Society for Microbiology; 2003. p 44-54.

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 2005. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes: Approved Standards. NCCLS document M24-A, 23 (18), Replaces M24-T2, 20 (26).

Prado AC, Castilho PF, Lay clinics and an epidemic outbreak of mycobacterium skin and soft tissue infection. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2004, 113:800-801.

Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(6): 518-25.

Qunibi WY, al-Sibai MB, Taher S, Harder EJ, de Vol E, al-Furayh O, Ginn HE. Mycobacterial infection after renal transplantation--report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med*. 1990;77(282): 1039-60.

Romanus V, Hallander HO, Wahren P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PH, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis*. 1995;76: 300-10.

Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am* 43:273-290, 1959.

Safdar A, Han XY. *Mycobacterium lentiflavum*, a recently identified slow-growing mycobacterial species: clinical significance in immunosuppressed cancer patients and summary of reported cases of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(8): 554-8.

Secretária de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica " Prof Alexandre Vranjac" Orientações para investigação clínica e tratamento de infecções por *mycobacterium spp* em procedimentos estéticos. Disponível em (http://www.cve.saude.sp.gov.br/hm/ih/ih_saude.html). Acesso em 15 nov 2005.

Silva EAM, Miranda JBN, Ferrazoli L, Fuzihara TO, Palaci M. Ocorrência de infecções por *M. kansasii* em São Paulo - Brasil. *Rev Int Adolfo Lutz* 1987; 47: 1.

Taha AM, Davidson PT, Bailey WC. Surgical treatment of atypical mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 664-667.

Tebas P, Sultan F, Wallace RJ, Fraser V: Rapid development of resistance to clarithromycin following monotherapy for disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in a heart transplant patient. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 443-4.

Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:319-54.

Ueki SYM, Martins MC, Telles MAS, Virgilio MC, Giampaglia CMS, Chimara E, Ferrazoli L. Micobactérias não Tuberculosas: Diversidade das Espécies no Estado de São Paulo. *J Bras Patol Med Lab* 2005; 41: 1-8.

Wagner D, Young LS. Nontuberculous mycobacterial infections: a clinical review. *Infection* 2004; 32: 257-70.

Wilhelmus KRT, Liesegang TJ, Osato MS, Jones DB. Cumitech 13A. Laboratory diagnosis of ocular infections. Coordinating ed. Specter SC. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1994.

Winthrop KL, Steinberg EB, Holmes G, Kainer MA, Werner SB, Winquist A, Vugia DJ. Epidemic and sporadic cases of nontuberculous mycobacterial keratitis associated with laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2003;135: 223-4.

Wolinsky E. When is an infection disease? *Rev Infect Dis* 1981; 3: 1025-1027.

Wolinsky, E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 954-963.

ANEXO 1: Formulário para Registro de Caso Suspeito de Micobacteriose

I - Identificação			
1. Unidade de atendimento:	2. Cidade		
2. Fone da unidade de atendimento:	3. FAX da unidade:		
4. Nome do paciente	5. Fone do paciente		
6. Número do prontuário			
7. Endereço residencial do paciente			
8. Bairro	9. Cidade	10. CEP	
II - Exame bacteriológico			
Cultura positiva	Sítio da amostra	Data da coleta	Identificação da espécie
1 ^a			
2 ^a			
3 ^a			
4 ^a			
III - Exame histopatológico:			
Sítio	Resultado		
IV - Observações:			