

Micobacterioses Não Tuberculosas

MCR- manejo clínico

**Encontro de Profissionais de
Controle de Infecção Hospitalar
Rio de Janeiro, nov de 2014**

**Margareth Pretti Dalcolmo
FIOCRUZ – MS
PUC RJ**

Declaração de conflito de interesse

- **Membro do Comitê Técnico Assessor do PNCT - MS.**
- **Membro do Task Force Group para Novos tratamentos para TB - OMS**
- **Investigadora principal no Brasil do ensaio clínico fase III para TB MDR da Global Alliance**
- **Consultora para Janssen JJ**

- Micobactérias não causadoras de tuberculose MNT
Até 1950:

- Micobactérias “anônimas” ou “atípicas”;
- “Micobactérias cromógenas não causam doença pulmonar”.

Após 1950: MNT podem causar doença.

J. clin. Path. (1966), 19, 433

Revised classification of anonymous mycobacteria

JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Aug. 1968, p. 306–313
Copyright © 1968 American Society for Microbiology

Nutritional Characteristics of the
Atypical Mycobacteria

GRZYBOWSKI AND OTHERS: ATYPICAL MYCOBACTERIA

Thorax (1961), 16, 297.

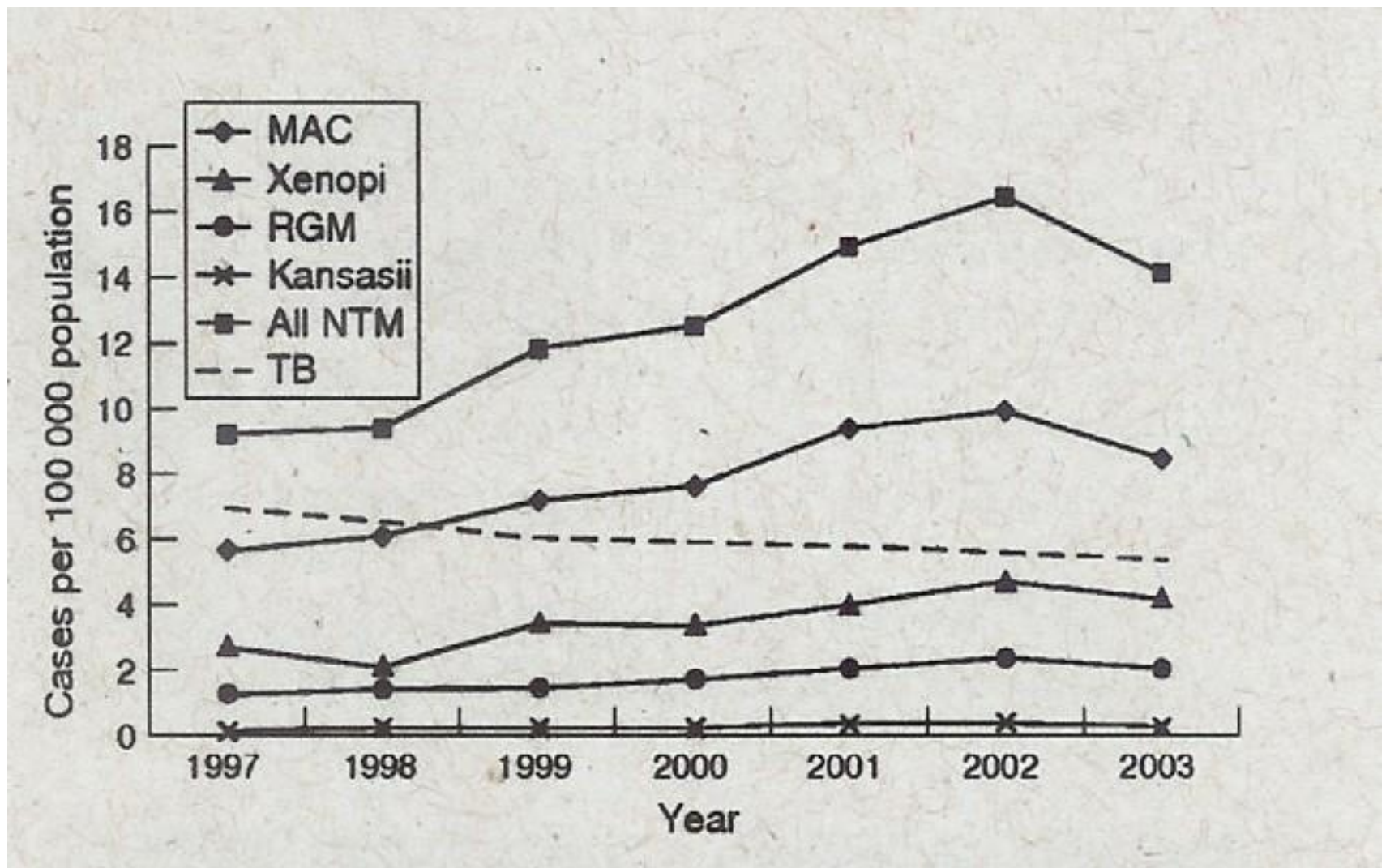
A RETROSPECTIVE CLINICAL STUDY OF PULMONARY
DISEASE DUE TO “ANONYMOUS MYCOBACTERIA”
IN WALES

Myelofibrosis and Tuberculosis Caused
by Atypical Mycobacteria*

DIS. CHEST, VOL. 54, NO. 2, AUGUST 1968

Canad. Med. Ass. J.
May 17, 1969, vol. 100

Infections with Atypical Mycobacteria in British Columbia



Prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria (NTM) infections and tuberculosis (TB) case rates in Canada, 1997-2003 . **All NTM prevalence rates increased significantly (all $P \leq 0.001$).** Tuberculosis rates calculated from total number of tuberculosis cases and population data from Statistics Canada (for 1999-2003)

Casos de doença pulmonar causada por MNTB

Patógeno	n	%
<i>M. kansasii</i>	57	31,14
<i>Complexo M. avium</i>	51	27,86
<i>M. abscessus</i>	23	12,56
<i>M. fortuitum</i>	14	7,65
<i>M. intracelulare /M. chimaera</i>	7	3,82
<i>M. massiliense</i>	4	2,18
<i>M. abscessus tipo 2</i>	4	2,18
Sem identificação	15	8,19
Outros	8	4,37
TOTAL	183	100%

Patógeno	n	%
<i>M. kansasii</i>	57	31,14
<i>M. abscessus</i>	23	12,56
<i>M. intracelulare</i>	20	10,92
<i>“Complexo” M. avium</i>	16	8,74
<i>M. avium</i>	15	8,19
<i>M. fortuitum</i>	14	7,65
<i>M. intracelulare /M. chimaera</i>	7	3,82
<i>M. massiliense</i>	4	2,18
<i>M. abscessus tipo 2</i>	4	2,18
Sem identificação	15	8,19
Outros	8	4,37
TOTAL	183	100%

Clinical and Therapeutic Features of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Rio de Janeiro, Brazil, 1993-2011. Mello KG, Mello FQ, ... Holland SM, Prevots R, Dalcolmo M. Emerging Inf Dis 19(3):135-8, 2013.

Comorbidades entre os 174 pacientes com doença pulmonar por MNT atendidos entre janeiro de 1993 a janeiro de 2011 ambulatório de referência CRHF - FIOCRUZ

Comorbidade	N (%)
Nenhuma	59 (24.2%)
Bronquiectasia	38 (21.6%)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	36 (20.6%)
Doença Cardiovascular	27 (11.06%)
AIDS	17 (7%)
Diabetes	17 (7%)
Asma	8 (3.3%)
Hepatite C	8 (3.3%)
Câncer (não pulmonar)	6 (2.5%)
Refluxo Gastroesofageano	6 (2.45%)
Artrite Reumatóide	3 (1.22%)
Cirrose hepática (alcóolica)	2 (0.81%)
Hanseníase	2 (0.81%)
Lupus	2 (0.81%)
Anemia Falciforme	1 (0.40%)
Silicose	1 (0.40%)
Síndrome de Marfan	1 (0.40%)
Transplante Renal	1 (0.40%)
Prolapso de Valva Mitral	1 (0.40%)

**Alguns pacientes apresentaram mais de uma comorbidade.*

Tese de Mestrado Mello KG. UFRJ, 2012.

Análise do desfecho CURA por patógeno, no grupo de pacientes que preencheram critérios do ATS para definição de doença pulmonar causada por MNT, entre os 174 pacientes atendidos no ambulatório do CRPHF, entre janeiro de 1993 a janeiro de 2011.

Espécie	Cura N (%)	Total
<i>M. kansasii</i>	30 (71.4)	42
MAC	26 (57.8)	45
<i>M. abscessus</i>	6 (25)	24
<i>M. fortuitum</i>	5 (45)	11
Outros	2 (40)	5
		127

***Pacientes sem identificação de espécie e aqueles que não preencheram critérios do ATS foram excluídos dessa análise. Todos os pacientes eram negativos para *M. tuberculosis*.**

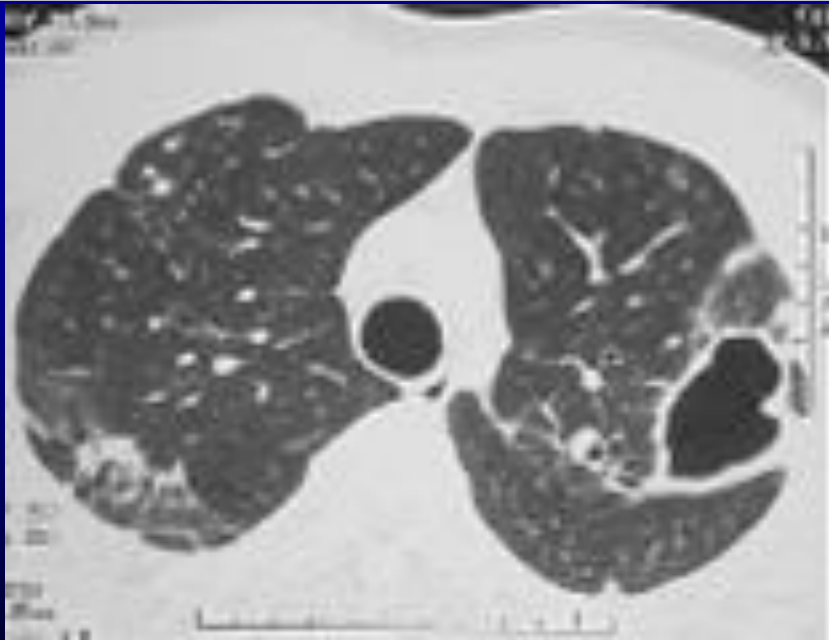
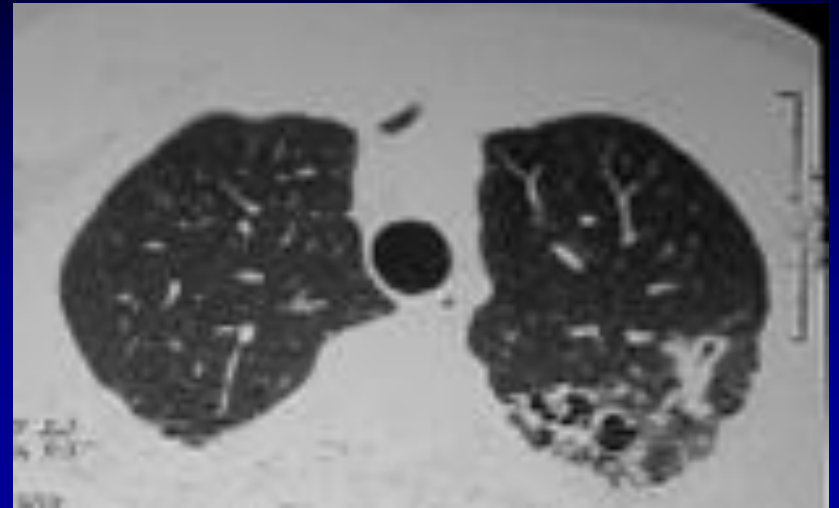
**** Teste Chi-quadrado, em $p < 0,05$**

Tese de mestrado. Mello KG, UFRJ, 2012

Espécies identificadas entre os 174 pacientes com doença pulmonar por MNT atendidos no CRPHF, entre janeiro de 1995 a janeiro de 2011.

Espécies	N (%)
<i>M. kansasii</i>	59 (33,5)
Complexo <i>M. avium</i>	53 (30.5)
<i>M.abscessus</i>	23 (13.1)
<i>M.fortuitum</i>	14 (9.0)
<i>M. massiliense</i>	3 (1,7)
<i>M. peregrinum</i>	2 (1.1)
<i>M. asiaticun</i>	1 (0.56)
<i>M. simae</i>	1 (0.56)
<i>M. lentiflavum</i>	1 (0.56)
<i>M. szulgai</i>	1 (0.56)
<i>M.celatum</i>	1 (0.56)
<i>M.terrae</i>	1 (0.56)
Sem identificação	14 (8.0)

MNTB - Forma PULMONAR



M. abscessus

Arquivo CRPHF, Ambulatório

MNTB - Mecanismos de transmissão

- **Pessoa a pessoa – aerógeno? Fibrose cística**
- **Via aerógena - para infecções pulmonares**
- **Linfadenite em crianças**
- **Aspiração por colonização GI (acalásia)**
- **Inoculação direta - infecção de tecidos moles.**
- **Água e líquidos colonizados. Biofilme**

ATS - Am J Respir Crit Care Med 1997;156

ATS/IDSA Statement. AJRCCM jan 2007; 2010

Notas Técnicas 02, ANVISA / MS 2007, fev 2009

MDR NTB isolated from CF patients. Candido PH *et al.* J Clin Microbiol aug 2014.

Ordem decrescente de resistência dos microorganismos aos métodos e soluções germicidas

PRIONS

Doença de Creutzfeldt Jacob

Esporos bacterianos

Bacillus subtilis

Clostridium difficile

MICOBACTERIA: *Mycobacterium tuberculosis*

Micobacterias não tuberculosas

VÍRUS NÃO LIPÍDICOS

Poliovírus

Rinovírus

FUNGOS

Candida sp

Criptococcus sp

BACTERIAS VEGETATIVAS

Pseudomonas sp

Salmonella sp

VÍRUS LIPÍDICOS

HBV / HCV / Herpes vírus

ADAPTADO de: BLOCK SS. 1991

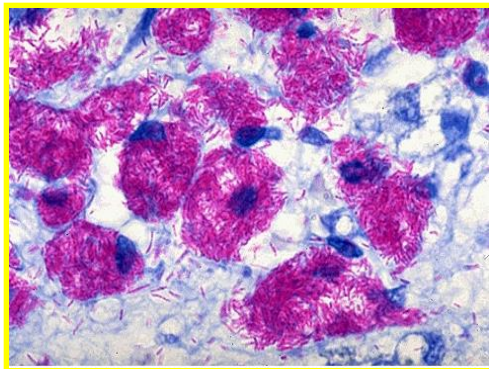
Existem variações nesta suscetibilidade dependendo do germicida

Entendendo a formação de biofilme sobre as superfícies sólidas, metálicas e a inação dos antibióticos pela impossibilidade de penetrar na matriz extracelular; nas micobactérias dificuldade maior com a parede de ácidos micólicos e ácidos graxos (Brennan, 2003)

**Problema propiciador;
Lavagem e Esterilização de
instrumentais
Matéria orgânica e
Biofilme: responsáveis
pelos surtos atuais**

Acc.V	Spot	Magn	Det	WD
23.3 kV	4.0	10527x	SE	22.7

5 μ m



MNTB MCR - Histórico

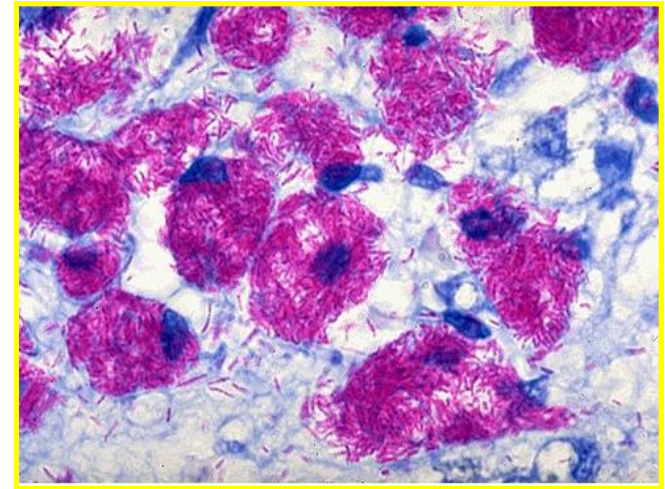
- Maior revisão da literatura com < 100 casos
- Pseudosurtos em broncoscópios
- Infecções em cateteres de longa permanência
- Diálise peritoneal e hemodiálise
- Cirurgias cardíacas
- Sítio de aplicação de injeção IM
- Mesoterapia
- Cirurgias plásticas
- LASIK - ocular

*Skin and Soft Tissue Infections Due to Rapidly Growing Mycobacteria
Comparison of Clinical Features, Treatment, and Susceptibility ARCH
DERMATOL 142, 2006.*

ATS/IDSA Statement 2007

MNTB de crescimento rápido - Origem do problema na situação ocorrida no Brasil em 2007 - 08

- **Implantes de próteses e órteses**
- **Cirurgias estéticas: mamoplastia, injeções de produtos sintéticos**
- **Mesoterapia**
- **Lipoaspiração**
- **Video Laparoscopias (64%)**
(colecistectomia, ginecológicas, urológicas, bariátricas)
- **Artroscopias**



**Lesao em perna com BAAR pos (2007)
lipoaspiração + injeção de gordura nos MMII**



Fem, 30 anos, acidente de moto em 05.07. Colocação de pinos e próteses, enxerto. *Crossing leg*. Diagnóstico em ago 07. Aspecto com 30 dias de tratamento com 4 fármacos. Osteomielite



MCR – surtos e casos esporádicos no Brasil

Quem são os patógenos envolvidos ?

***M. fortuitum* (1936)**

***M. abscessus* * (1992)**

***M. massiliense* (2004)**

***M. boletti* (2003)**

*** *M. abscessus***

(Grupo Mycobacterium
chelonae–abscessus)

Espécie denominada em 1992,
resulta de mutação do complexo
chelonae

**Mais frequente MCR a causar
doença pulmonar
oportunista.**

***M. Massiliense* – Espécie
denominada em 2004**

Grupo abscessus tipo II

Refs: Clin Chest Med 1989

Dalcolmo M, 2000

Sampaio JLM 2006

ATS IDSA Statement 2007

Adekambi T, 2004 (JCMic)

***Sampaio J, Lourenço MC, Duarte R,
C Leão S, Dalcolmo M. RDC ANVISA, fev
2009***

MNTB - de crescimento rápido pós surto, Brasil

An epidemic of postsurgical Infections caused by Mycobacterium massiliense. Duarte RS, Lourembo MB, Lupi O, Chebabo A, Marques EA, Teixeira LM, **Dalcolmo MP**, Sampaio JLM. J Clin Microbiology, 2009.

- A large prolonged multi-state outbreak of infections by rapidly-growing mycobacteria following surgical procedures, Brazil. Leão SC, Viana-Niero C, Matsumoto C, Lima KV, Lopes ML, Palaci M, Hadad DJ, Duarte RS, Lourenço MC, Kipnis A, Neves ZC, Gabardo BMA, Ribeiro MO, Baethgen LF, Chimara E, Assis DB, Madalosso G, **Dalcolmo M**. Clin Exp 2010.

MCR – *M. fortuitum* (implantes de silicone) - 2014



Hígida, 40 anos, Implantes colocados em janeiro / retirados em abril. Em tratamento com Amicacina, Claritromicina, Imipenem

MNT - MCR

Racional do tratamentos adotados

- **Sem ensaios clínicos controlados**
- **Baseado em opinião de experts;
experiências publicadas;**
 - **MIC otimizado de fármacos**

Classificação dos fármacos antimicobacterianos segundo a capacidade bactericida e terapêutica

Mais alta

Macrolídeos – CLARITROMICINA

Aminoglicosídeos AMICACINA

CAPREOMICINA

TOBRAMINA

Imipenem, Cefoxitina

Terizidona ou Cicloserina

Linezolide

Etambutol

Quinolonas : Moxifloxacino Ofloxacino

Ciprofloxacino



Amoebal Coculture of “*Mycobacterium massiliense*” sp. nov. from the Sputum of a Patient with Hemoptoic Pneumonia

Toïdi Adékambi,¹ Martine Reynaud-Gaubert,² Gilbert Greub,^{1,3} Marie-José Gevaudan,¹
 Bernard La Scola,¹ Didier Raoult,¹ and Michel Drancourt^{1*}

TABLE 2. Antimicrobial susceptibility test results for “*M. massiliense*” and closely related mycobacterial species^a

Antimicrobial	MIC (μg/ml) for:			
	“ <i>M. massiliense</i> ”	<i>M. abscessus</i>	<i>M. chelonae</i>	<i>M. immunogenum</i>
Clarithromycin	0.064	1.5	0.125	0.75
Minocycline	4	>256	16	>256
Doxycycline	0.75	>256	>256	>256
Cefoxitin (disc, 30 μg)	>32	>32	>32	>32
Colistin (disc, 50 μg)	>2	>2	>2	>2
Rifampin	>32	>32	>32	>32
Ciprofloxacin	>32	>32	0.5	>32
Sparfloxacin	>32	>32	8	>32
Ofloxacin	>32	>32	2	>32
Amikacin	48	32	48	>256
Imipenem	>32	>32	>32	>32
Penicillin	>32	>32	>32	>32
Amoxicillin	>256	>256	>256	>256
Ceftriaxone	>256	>256	>256	>256
Cefotaxime	>256	>256	>256	>256
Vancomycin	>256	>256	>256	>256
Teicoplanin	>256	>256	>256	>256
Metronidazole	>256	>256	>256	>256
Tobramycin (disc, 10 μg)	>8	>8	>8	>8
Trimethoprim-sulfamethoxazole (disc, 1.25 μg + 23.75 μg)	>8 and >152	>8 and >152	>8 and >152	>8 and >152
Acid pipemidic (disc, 20 μg)	>16	>16	>16	>16
Isoniazid	>10	>10	NT ^b	NT
Streptomycin	>4	>4	NT	NT
Ethambutol	>2	>2	NT	NT

Identification of an Emerging Pathogen, *Mycobacterium massiliense*, by *rpoB* Sequencing of Clinical Isolates Collected in the United States[▽]

Keith E. Simmon,¹ June I. Pounder,¹ John N. Greene,² Frank Walsh,³ Clint M. Anderson,⁴
Samuel Cohen,⁴ and Cathy A. Petti^{1,4,5*}

TABLE 2. Antimicrobial susceptibilities of isolates by broth microdilution method

Identification based on <i>rpoB</i> sequence (no. of isolates)	MIC (μg/ml) (no. of isolates)									
	Linezolid	Clarithromycin	Amikacin	Cefoxitin	Imipenem	Tobramycin	Ciprofloxacin	Gatifloxacin	Minocycline	Trimethoprim- sulfamethoxazole
<i>M. abscessus</i> ^a (51)	2 (1)	0.12 (20)	8 (12)	16 (9)	1 (2)	4 (2)	0.25 (1)	0.5 (1)	16 (2)	4/76 (2)
	4 (4)	0.25 (8)	16 (23)	32 (31)	4 (7)	8 (12)	4 (6)	4 (9)	64 (47)	8/152 (13)
	8 (15)	0.5 (8)	32 (14)	64 (9)	8 (27)	16 (30)	8 (8)	8 (10)		16/304 (34)
	16 (22)	1 (10)			16 (10)	32 (5)	16 (20)	16 (29)		
	32 (7)	2 (5)			32 (3)		32 (14)			
<i>M. massiliense</i> (4)	32 (4)	0.12 (4)	16 (4)	32 (4)	8 (4)	16 (3)	16 (3)	16 (4)	8 (2)	8/152 (2)
						32 (1)	32 (1)		64 (2)	16/304 (2)
<i>M. chelonae</i> (8)	2 (1)	0.12 (5)	8 (1)	256 (1)	4 (1)	1 (4)	0.5 (1)	1 (1)	32 (3)	4/76 (2)
	4 (4)	0.25 (3)	16 (3)	512 (7)	8 (3)	2 (4)	1 (1)	2 (3)	64 (5)	8/152 (4)
	8 (3)		32 (4)		16 (4)		2 (2)	4 (2)		16/304 (2)
							4 (2)	8 (2)		
							8 (1)			
							16 (1)			

Perfil de sensibilidade das MCRde crescimento rápido mais recentes

Grande variação no padrão de sensibilidade entre as espécies mais novas

Grupo M. chelone – abscessus – resistente às quinolonas, tetraciclina, alguns macrolídeos e imipenem.

M. Boletti – resistente à claritromicina

Pouca sensibilidade (MIC alto) para primeira e terceira gerações de cefalosporinas

Sensibilidade geral à **amicacina e tobramicina** em todas as espécies de CR

MICs dos antimicrobianos pela Técnica de Microdiluição em Placa

Antimicrobiano	MIC (µg/ml) intervalo	MIC (µg/ml)	Nível Sérico Conc. Máx. µg/ml
Amicacina	1 a 128	8,0	15 a 30
Tobramicina	1 a 128	64	
Cicloserina*	2 a 256	> 256	8 a 20
Etambutol	0,25 a 32	32	2 a 5
Claritromicina	0,25 a 32	0,125	2 a 5
Moxifloxacina	0,125 a 16	2	4 a 9
Levofloxacina	0,5 a 64	4	
Gatifloxacina	1 a 128	2	
Linezolida	0,5 a 64	2	
Minociclina	0,25 a 32	1	
Sulfametoxazol	1 a 128	> 128	<i>Palaci, M UFES Cepas do ES, 2008</i>

Concentrações de Antimicrobianos, Critérios para Interpretação e Controle de Qualidade

Antimicrobiano	Concentrações Testadas (µg/ml)	Categoria (CIMs em µg/ml)			Referência	S. aureus ATCC 29213 (CIMs em µg/ml)
		S	I	R		
Amicacina	0,06 - 128	≤ 16	32	64	M24-A	1 - 4
Cefoxitina	0,25 - 256	≤ 16	32 - 64	≥ 128	M24-A	1 - 4
Ciprofloxacino	0,03 - 64	≤ 1	2	≥ 4	M24-A	0,12 - 0,5
Claritromicina	0,015 - 32	≤ 2	4	≥ 8	M24-A	0,12 - 0,5
Doxiciclina	0,015 - 32	≤ 1	2 – 8	≥ 16	M24-A	0,12 - 0,5
Imipenem	0,007 - 16	≤ 4	8	≥ 16	M24-A	0,015 a 0,06
Linezolida	0,12 - 256	≤ 8	16	≥ 32	M24-A	1 - 4
Sulfametoxazol	0,25 - 512	≤ 32	-	≥ 64	M24-A	32 - 128
Tigeciclina	0,015 - 32	≤ 4	-	≥ 8	Wallace <i>et al.</i> 2002	0,03 - 0,25

Nota Técnica RDC 08 ANVISA /MS 27 fev 09 DOU 02.03.09

Recomendações adotadas para tratamento dos casos pulmonares e não pulmonares (de tecidos moles) diagnosticados na rotina do CRPHF

- 1. Se *M. kansasii* : RHE – 12 meses***
- 2. Se *M. avium*: Cla / RMP / AM – 12 meses ou mais***
- 3. Se *M. fortuitum*: AM / Cla / QNL (ou outro)***
- 4. Se *M. abscessus* : Cla / AM / e demais fármacos de acordo com TS e MIC***

Padrão de resistência de cepas de MCR adquirida em procedimento cirúrgico

Laudó

2014

Miscelânea

IDENTIFICACAO MICOBACT. (PCR) + ANTIBIOG



E ANTIBIOGRAMA

IDENTIFICACAO DE MICOBACTERIA : **Mycobacterium abscessus**

Metodo: PCR

ANTIBIOTICOS E QUIMIOTERAPICOS TESTADOS

Metodo: Cultura em meio especifico com drogas.

AMICACINA	: Sensível
AMICACINA - CIM	: 4,0 mcg/mL
TIGECICLINA	: Sensível
TIGECICLINA - CIM	: 0,25 mcg/mL
DOXICICLINA	: Resistente
DOXICICLINA - CIM	: >=32.0 mcg/mL
CIPROFLOXACINA	: Resistente
CIPROFLOXACINA - CIM	: 4,0 mcg/mL
CLARITROMICINA	: Resistente
CLARITROMICINA - CIM	: 32,0 mcg/mL
LINEZOLIDA	: Sensível
LINEZOLIDA - CIM	: 4,0 mcg/mL
MOXIFLOXACINO	: Resistente
MOXIFLOXACINO - CIM	: 8,0 mcg/mL



Esquemas terapêuticos por patógeno utilizados nos pacientes com doença pulmonar por MNT, no CRPHF (jan 1993-jan 2011) (Média de duração do tratamento: 19 meses).

Espécie

Esquema terapêutico (%)

MAC

Claritromicina, amicacina, etambutol e rifampicina (54.7%)

Claritromicina, etambutol, quinolona, terizidona (28.3%)

Claritromicina, amicacina, etambutol, quinolona (17%)

M. kansasii

Rifampicina, etambutol, isoniazida (52.5%)

Rifampicina, etambutol, isoniazida, claritromicina, amicacina (47.5%)

M. abscessus

Claritromicina, amicacina (68.4%)

Claritromicina, amicacina, doxiciclina (10.5%)

Claritromicina, amicacina, terizidona (21%)

M. massiliense

Claritromicina, amicacina (33.3%)

Claritromicina, amicacina, terezidona (33.3%)

Claritromicina, amicacina, imipenem, tigeciclina (33.3%)

M. fortuitum

Claritromicina, amicacina, quinolona (64.2%)

Claritromicina, amicacina, terezidona (28.5%)

Claritromicina, amicacina, quinolona, doxiciclina (7.3%)

*Quinolona: levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin,

MCR - Componente epidemiológico para determinar risco

Paciente submetido a qualquer procedimento vídeo-assistido, a exemplo de **laparoscopia**, **artroscopia**, broncoscopia, endoscopia do sistema genitourinário, ou do sistema digestivo para inserção de prótese biliar; qualquer procedimento no qual seja utilizada cânula de aspiração (**lipoaspiração**), instrumento de fibra ótica, implante de prótese, órtese oftalmológica, ceratotomia, cirurgia plástica, ortopédica, cardíaca, lipoaspiração, mesoterapia, preenchimento cutâneo com ácido hialurônico, metacrilato, ou outros ou injeção por via intra-muscular, que apresente sinais de flogose persistente, por mais de 1 semana.

MCR - Componentes clínicos compatíveis

Um dos sinais seguintes, em topografia correspondente ao acesso cirúrgico:



**Hiperemia por mais de 1 semana;
Hipertermia por mais de 1 semana;
Edema por mais de 1 semana;
Nódulos com ou sem fistulização;
Ulcerações; Fistulização;**

**Drenagem persistente de secreção serosa, purulenta, ou
pio-sanguinolenta;**

**Difícil cicatrização (não responsivo a tratamentos
convencionais);**

**Lesão em topografia correspondente ao trajeto de cânulas
ou trocarte, com ou sem disseminação para áreas
adjacentes;**

Recidiva das lesões.

MNTB - Considerações finais

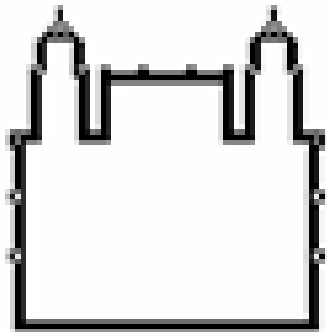
**Necessário reconhecer que são doenças emergentes.
Sub diagnosticadas nas formas pulmonares e
erroneamente nas formas de tecidos moles.**

Perfil mais complexo para tratamento.

**Considerar notificação compulsória ao MS e suas
implicações**

Seguradoras não pagam os tratamentos

**Necessário referência laboratorial para confirmação do
diagnóstico e TS com MIC de fármacos**



Centro de Referência Hélio Fraga

AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA PARA MICOBACTERIOSES

**Para marcar pareceres e consultas:
tels: 24486816, 17 ou 18**