

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

TÂMEA APARECIDA LINHARES PÔSSA

INFECCÕES DE PELE E PARTES MOLES CAUSADAS POR *Mycobacterium abscessus* APÓS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ESTÉTICOS: ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS, TERAPÊUTICOS E MICROBIOLÓGICOS

VITÓRIA
2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

TÂMEA APARECIDA LINHARES PÔSSA

INFEÇÕES DE PELE E PARTES MOLES CAUSADAS POR *Mycobacterium abscessus* APÓS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ESTÉTICOS: ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS, TERAPÊUTICOS E MICROBIOLÓGICOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina-Doenças Infecciosas

Orientador Moisés Palaci

VITÓRIA
2011

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

P856i Pôssa, Tâmea Aparecida Linhares, 1965-
Infecções de pele e partes moles causadas por
Mycobacterium abscessus após procedimentos cirúrgicos
estéticos : análise de aspectos clínicos, terapêuticos e
microbiológicos / Tâmea Aparecida Linhares Pôssa. – 2011.
101 f. : il.

Orientador: Moisés Palaci.
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) –
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
Saúde.

1. Pele - Infecções. 2. Cirurgia. 3. *Mycobacterium abscessus*.
I. Palaci, Moisés. II. Universidade Federal do Espírito Santo.
Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



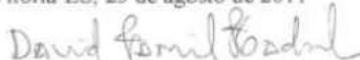
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
DISSERTAÇÃO DE Mestrado

A mestrande TÂMEA APARECIDA LINHARES POSSA apresentou dissertação intitulada: "INFECCÕES DE PELE E PARTES MOLES CAUSADAS POR *Mycobacterium abscessus* APÓS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ESTÉTICOS: ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS, TERAPÊUTICOS E MICROBIOLÓGICOS" em sessão pública, no dia 23 de agosto de 2011, como requisito final para obtenção do título de **Mestre em Doenças Infecciosas**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora da Dissertação decidiu **aprovar** () **reprovar** a dissertação para habilitar a médica TÂMEA APARECIDA LINHARES POSSA a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória-ES, 23 de agosto de 2011


Prof. Dr. David Jamil Hadad
(Membro Externo)


Prof.ª Dra. Angelica Espinosa Barbosa Miranda
(Membro Interno)


Prof. Dr. Moises Palaci
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar, por me fortalecer em todos os momentos e me sustentar naqueles momentos em que as forças parecem se extinguir. Por ser sempre bom demais para mim.

Ao Prof Dr. Moises Palaci, mestre e orientador dedicado, sempre disposto a contribuir positivamente.

À Prof Dra. Rita Checon, pelo apoio no início do mestrado.

Ao Dr. Valdério do Valle Dettoni, coordenador do ambulatório de Tisiologia do Hospital Cassiano Antonio de Moraes pela permissão para que este projeto pudesse ser realizado

Ao Dr. David Haddad, médico do ambulatório de Tisiologia do Hospital Cassiano Antonio de Moraes pela dedicação às pacientes do estudo, cuidado com as anotações em prontuário e sua contribuição no material bibliográfico e orientação.

À Dra Melissa Fonseca médica do ambulatório de Tisiologia do Hospital Cassiano Antonio de Moraes pela dedicação às pacientes do estudo, cuidado com as anotações em prontuário e por me ajudar a dedicar o meu tempo a este estudo.

Ao Enfermeiro Alcy Aranha, enfermeiro da comissão de controle de infecção hospitalar do Hospital Santa Monica, mais do que um colega de trabalho suas contribuições e idéias foram muito importantes neste estudo.

Ao Hospital Santa Mônica que me permitiu reduzir as horas de atividade para me dedicar ao mestrado.

À Eliane minha amiga e companheira que me proporciona tranqüilidade para que possa me dedicar as minhas atividades profissionais.

Dedicatória

Ao Dr. Moisés Palaci,

Sem o seu apoio este estudo não teria sido possível. Sua dedicação ao ensino e pesquisa em um País como o Brasil é admirável. Sua orientação segura e assertividade indicando os caminhos sempre que necessário.

Agradeço a confiança depositada em mim e a oportunidade de convívio e enriquecimento profissional.

O MEU ETERNO AGRADECIMENTO E ADMIRAÇÃO.

Aos meus pais Odilon e Delair e minha irmã Nelma

Que sempre estiveram e estão ao meu lado. Obrigada sempre!

Ao meu esposo Rogério e meus filhos Julia e Lucas

Obrigado pela paciência e por terem suportado os vários momentos de ausência.

O amor de vocês é o meu suporte.

Aos pacientes do estudo e todos os pacientes de quem já cuidei.

Obrigada por me inspirarem a ser cada dia uma médica mais dedicada.

“NÃO HÁ ENSINO SEM PESQUISA E PESQUISA SEM ENSINO. ESSES QUE-FAZERES SE ENCONTRAM UM NO CORPO DO OUTRO. ENQUANTO ENSINO CONTINUO BUSCANDO, REPROCURANDO. ENSINO PORQUE BUSCO, PORQUE INDAGUEI, PORQUE INDAGO E ME INDAGO. PESQUISE PARA CONSTATAR, CONSTATANDO, INTERVENHO, INTERVINDO EDUCO E ME EDUCO. PESQUISE PARA CONHECER O QUE AINDA NÃO CONHEÇO E COMUNICAR OU ANUNCIAR A NOVIDADE”

(*Paulo Freire*)

RESUMO

O *Mycobacterium abscessus* é atualmente a micobactéria de crescimento lento considerada mais patogênica. Causa infecções, principalmente em pacientes portadores de fibrose cística e tem sido descrito com frequência cada vez maior em infecções de pele e partes moles secundárias a procedimentos invasivos tais como acupuntura, injeções de insulina, mesoterapia, procedimentos artroscópicos e laparoscópicos e após realização de procedimentos estéticos em cirurgias plásticas como implante de próteses mamárias e lipoplastia. Embora de baixa letalidade, a infecção apresenta alta morbidade principalmente devido a resistência intrínseca do *M. abscessus* a vários antimicrobianos, sendo considerado a micobactéria mais resistente. Com o objetivo de estudar os aspectos clínicos, terapêuticos e microbiológicos das infecções de pele e partes moles relacionados a procedimentos cirúrgicos estéticos por *M. abscessus*, utilizou-se um estudo descritivo com dados encontrados em prontuário de 16 pacientes com infecção de pele e partes moles tratados no serviço Universitário de Referência Estadual. Foram analisados os aspectos clínicos da infecção durante a apresentação inicial, após retirada das próteses implantadas, na primeira consulta no serviço de referência, durante o tratamento e após o término do tratamento. Devido ao reduzido tamanho da amostra não foi realizada avaliação de significado estatístico, porém os resultados mostram que a resposta ao tratamento é variada, a retirada da prótese implantada contribui para resolução inicial dos sintomas, o tratamento é prolongado e o esquema de tratamento recomendado é difícil de ser realizado devido aos efeitos adversos principalmente relacionados à amicacina. A evolução clínica não ocorre de maneira linear, mesmo na vigência do tratamento. Há paciente que evoluem com resolução espontânea da infecção após debridamento cirúrgico e retirada de corpos estranhos; pacientes que respondem ao tratamento; pacientes em que o tratamento parece não interferir na evolução e pacientes em que o tratamento parece colaborar para intensificação dos sinais e sintomas. Apesar dos diferentes tipos de evolução, todas as pacientes analisadas foram consideradas curadas ao final do estudo.

Palavras – Chave: Infecção de pele, *Mycobacterium abscessus*, pós cirúrgico

ABSTRACT

Mycobacterium abscessus is currently slow-growing mycobacteria considered more pathogenic. Cause infections, especially in patients with cystic fibrosis and has been described with increasing frequency in infections of skin and soft tissues secondary to invasive procedures such as acupuncture, insulin injections, mesotherapy, and laparoscopic and arthroscopic procedures after undergoing cosmetic procedures in plastic surgery like breast implants and implant lipoplasty. Although very lethal, infection has a high morbidity mainly due to the intrinsic resistance to several antimicrobial *M. abscessus*, considered the toughest mycobacteria. In order to study the clinical, therapeutic and microbiological infections of skin and soft tissue related to surgical procedures for aesthetic *M. abscessus*, we used a descriptive study with data found in the medical records of 16 patients with infection of skin and soft tissues treated at a university reference state. We analyzed the clinical features of infection during the initial presentation, after removal of the prosthesis implanted in the first query in reference service, during and after the treatment. Given the small sample size was not carried out assessment of statistical significance, but the results show that treatment response is varied, the withdrawal of the implanted prosthesis contributes to initial resolution of symptoms, treatment is prolonged and the recommended treatment schedule is difficult to be performed due to the adverse effects mainly related to amikacin. The clinical evolution does not occur in a linear fashion, even during treatment. There are patients who develop spontaneous resolution of infection after surgical debridement and removal of foreign bodies, patients who respond to treatment patients whose treatment seems not to interfere in the evolution and patients in whom treatment appears to contribute to the intensification of the signs and symptoms. Despite the different types of evolution, all the patients examined were considered cured at the end of the study.

Key - Words: ***skin Infection- Mycobacterium abscessus – post surgical***

SIGLAS E ABREVIATURAS

ABP - Abdominoplastia

AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida

BAAR - Bacilo Álcool Ácido Resistente

CD4 - Contagem de linfócitos CD4

DP - Desvio padrão

DNA - Ácido desoxirribonucléico

EUA - Estados Unidos da América

F - Feminino

FAN - Fator Anti Nuclear

FD - Flanco direito

FE - Flanco esquerdo

FID - Fossa ilíaca direita

FIE - Fossa ilíaca esquerda

IPM - Implante de prótese mamaria

LA - Lipoaspiração

LE - Lipoescultura

LJ - Meio Löwenstein Jensen

LX - Lipoenxertia

MAC - *M. avium* Complex

MCR - Microbacteria de crescimento rápido

MD - Mama direita

ME - Mama esquerda

MNT - Microbacterias não causadoras de tuberculose

ND - Nádega direita

NE - Nádega esquerda

PFGE - Pulsed Field Gel Electrophoresis

PNB - Ácido p-nitrobenzóico

PRA-*hsp65* - Polimerase chain reaction Restriction Analysis of the gene *hsp65*

PCT/HUCAM - ambulatório de Tisiologia do Hospital Cassiano Antonio de Moraes

RNAr - Ácido ribonucléico ribossômico

US - Ultrassom

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

SBCP - Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Pacientes procedimentos cirúrgicos realizados presença de comorbidades e gênero.
- Tabela 2.** Descrição do Período de incubação, primeiros sintomas apresentados pelas pacientes, evolução dos sintomas até o momento do atendimento no Serviço de referência, tempo total de tratamento e sinais e sintomas momento término do tratamento.
- Tabela 3.** Diagnóstico das infecções por topografia.
- Tabela 4.** Imagens encontradas no Ultrassom e Ressonância Magnética
- Tabela 5.** Concentrações inibitórias mínimas dos antimicrobianos testados frente aos isolados de *M. abscessus*.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Sintomas constitucionais
- Figura 2.** Dados evolutivos das pacientes na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2a.** Dados evolutivos da paciente 1 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2b.** Dados evolutivos da paciente 2 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2c.** Dados evolutivos da paciente 3 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2d.** Dados evolutivos da paciente 3 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem. Continuação
- Figura 2e.** Dados evolutivos da paciente 4 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2f.** Dados evolutivos da paciente 5 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2g.** Dados evolutivos da paciente 5 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem. (Continuação)
- Figura 2h.** Dados evolutivos da paciente 6 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2i.** Dados evolutivos da paciente 7 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2j.** Dados evolutivos da paciente 8 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2l.** Dados evolutivos da paciente 9 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2m.** Dados evolutivos da paciente 10 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2n.** Dados evolutivos da paciente 11 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2o.** Dados evolutivos da paciente 12 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.

- Figura 2p.** Dados evolutivos da paciente 13 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2q.** Dados evolutivos da paciente 14 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2r.** Dados evolutivos da paciente 15 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 2s.** Dados evolutivos da paciente 16 na linha do tempo, dados significativos do tratamento, sinais e sintomas e exames de imagem.
- Figura 3.** Análise genotípica (PFGE) de 10 isolados de *M. abscessus* obtidos de pele e de partes moles de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos estéticos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. HISTORICO.....	16
1.2. O GENERO.....	17
1.3. MICOBACTERIA NÃO CAUSADORAS DE TUBERCULOSE	17
1.4. AS INFECÇÕES POR MNT.....	18
1.4.1 Tratamento das infecções por MNT.....	23
1.5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE MNT.....	24
1.5.1 Cultura.....	24
1.5.2 Identificação das MNT.....	25
1.6. REVISÃO DA LITERATURA.....	26
1.6.1. Taxonomia.....	26
1.6.2. As infecções por <i>M.abscessus</i>.....	27
1.6.2.1. Infecção pulmonar.....	28
1.6.2.2. Infecção de pele e partes moles.....	29
1.6.2.2.1. Infecção pós punções.....	30
1.6.2.2.2. Infecções pós trauma.....	32
1.6.2.2.3. Infecção pós uso de imunossupressores.....	32
1.6.2.3. Outras infecções.....	33
1.6.2.4. Infecções pós cirúrgicas.....	33
1.6.3. Tratamento das Infecções por <i>M.abscessus</i>.....	36
2. JUSTIFICATIVA.....	37
3. OBJETIVOS.....	38
3.1. OBJETIVO GERAL.....	38
3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	38
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	39
4.1. SELEÇÃO DE PACIENTES.....	39
4.2. COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO.....	39
4.3. ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS.....	40
4.3.1 Cultivo e teste de sensibilidade	40
4.3.2 Identificação Fenotípica e Genotípica	40

4.5. ASPECTOS ÉTICOS.....	41
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
5. RESULTADOS.....	42
6. DISCUSSÃO.....	76
7. CONCLUSÃO.....	85
REFERÊNCIAS.....	87
ANEXO 1	100

1. INTRODUÇÃO

1.1. HISTÓRICO

As doenças causadas por micobactérias fazem parte da história da humanidade. A primeira infecção por micobactéria relatada foi a lepra, conhecida desde os tempos bíblicos. Acredita-se que surgiu na China e Índia, e posteriormente foi levada para a região do Mediterrâneo pelas conquistas de Alexandre, o Grande, Rei da Macedônia. Durante o século XI a lepra disseminou-se para toda Europa levada pelos Cruzados (UJVARY, 2003). A lepra foi descrita como uma doença que causava horror devido à aparência física do doente não tratado, que apresentava lesões ulceradas na pele e deformidades nas extremidades, associada a vários estigmas (MANDELL, 2005, 2009). O *Mycobacterium leprae* foi descoberto em 1873 pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen (EIDT, 2004).

A tuberculose, embora descrita em esqueletos de múmias do antigo Egito (5400 a.C.) e mais recentemente em múmia pré-colombiana no Peru (CRUBÉZY, 1998), apenas tornou-se um problema importante após o período da revolução industrial, quando as condições de habitação favoreceu a disseminação do bacilo (COSTA, 1988); BEERLINGER, 1978). O *Mycobacterium tuberculosis* foi identificado pelo microbiologista alemão Robert Koch em 1882.

No final do século IXX houve uma explosão de descobertas na microbiologia. O período de 1857 a 1914 foi nomeado “A Idade Do Ouro Da Microbiologia”. Neste período as descobertas de Pasteur e Robert Koch levaram ao estabelecimento da microbiologia como ciência. As técnicas de microscopia e cultivo foram aperfeiçoadas facilitando novos progressos na microbiologia (TORTORA, 2005).

Somente em 1896 os *M. tuberculosis* e *M. leprae* foram agrupados no gênero *Mycobacterium* por Lehmann and Neumann, descritos como “bacilos finos, com alguma ramificação, ácido resistente com colônias secas e enrugadas no ágar” (CONN, 1947).

Uma década após as descobertas de Koch do *M. tuberculosis* em humanos, outras espécies de micobactérias foram descritas como causa de doenças em bovinos, aves, répteis e peixes (WOLINSKY, 1979). Estas cepas não foram consideradas patogênicas em humanos, entretanto, relatos esporádicos de isolamento em material humano de micobactérias diferentes do bacilo da tuberculose clássico iniciaram em 1885. Em meados de 1930 houve aumento do número de isolamentos relatados e em 1950 o conceito de micobacteriose humana, atribuída a outras micobactérias foi estabelecido (WOLINSKY, 1979). As doenças causadas por micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) historicamente são associadas às condições pulmonares predisponentes (WOLINSKY, 1979). Estas condições incluem pneumoconioses, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças associadas ao tabagismo e atividades ocupacionais como fazendeiros e mineradores (GRIFFITH, 2007).

1.2. O GÊNERO

O gênero *Mycobacterium* é o único da família Micobacteriaceae, pertence à subordem Corynebacterium e ordem Actinomycetales, este gênero contém até a presente data, 149 espécies e 11 subespécies descritas (EUZEBY, 2011). As micobactérias são bacilos levemente curvados, que medem de 0,2 a 0,6 por 1 a 10µm; são aeróbicas, imóveis e não formam esporos. A morfologia da colônia varia entre as espécies, de lisa a rugosa, com produção ou não de pigmentos (GANGADHARAM, 1996). Excetuando o *M. leprae* as micobactérias são divididas em dois grandes grupos, as espécies pertencentes ao Complexo *M. tuberculosis* e as micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT).

1.3. MICOBACTÉRIAS NÃO CAUSADORAS DE TUBERCULOSE

As MNT estão presentes em todo o meio ambiente; são encontradas em amostras de águas e solos em todo o mundo (INGEN, 2009). As MNT se diferenciam dos membros do complexo *M. tuberculosis* pelo fato de não serem patógenos obrigatórios (PRIMM, 2004). Observa-se um aumento expressivo não apenas no número de micobactérias, mas também no número de espécies clinicamente significantes (GRIFITH, 2007). Este aumento deve-se a melhoria das

técnicas de identificação, baseada em estudos genotípicos. Estes estudos validaram os estudos fenotípicos anteriores, e contribuíram para a melhor distinção entre as espécies de micobactérias. A taxonomia genotípica está relacionada com a detecção, dentro do genoma, de regiões altamente conservadas, que abrigam sequências hipervariáveis na qual supressões espécie-específicas, inserções ou substituições de nucleotídeos simples estão presentes. O gene que codifica o RNAr 16S tem sido por muitos anos, e ainda é o principal alvo molecular de estudos taxonômicos (TORTOLI, 2003). As MNT podem ser divididas quanto ao tempo de crescimento em meio de cultura em dois grupos: crescimento lento (> 7 dias) e crescimento rápido (<7 dias). As micobactérias de crescimento lento de maior importância clínica são *M. avium* Complex (MAC), *M. kansasii*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2008; GRIFITH, 2007). E as micobactérias de crescimento rápido de importância clínica são *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. immunogenum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. smegmatis*, *M. terrae* complex. (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2008; GRIFITH, 2007; DE GROOTE, 2006).

1.4. AS INFECÇÕES POR MNT

As infecções causadas por MNT foram reconhecidas inicialmente no início da década de 50, quando o conceito de micobacteriose por outras micobactérias que não o bacilo da tuberculose foi estabelecido (WOLINSKY, 1979). As principais apresentações clínicas da doença são a forma pulmonar, a linfadenite, infecção de pele e tecidos moles e doença disseminada (GRIFFITH, 2007; WOLINSKY, 1992). A incidência de infecções por MNT nos países industrializados tem variado de 1.0 a 1,8 casos por 100.000 habitantes (GRIFFITH, 2007). A verdadeira incidência é desconhecida, uma vez que, na maioria dos países a doença não é de notificação compulsória, no entanto, há vários relatos na literatura do aumento da incidência da doença (GRIFFITH, 2007; GÓMEZ, 2009; LAI, 2010).

Após o reconhecimento das MNT como microrganismos patogênicos, mudanças importantes nas apresentações clínicas tem surgido ao longo dos anos, da década de 50 até o início da década de 80, as apresentações clínicas ligadas às

infecções pulmonares eram as mais importantes (ROBISON, 1969). Antes da epidemia da Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), as infecções por MNT eram relatadas principalmente atingindo pulmões, linfonodos e pele e raramente causando infecções disseminadas. A maioria dos pacientes com doença pulmonar apresentava condições pulmonares predisponentes, como pneumoconiose e antracose ou apresentavam exposição ambiental a poeiras, como os agricultores (FALKINHAM, 1996). Devido à ausência de evidências de transmissão pessoa a pessoa e pelas diferenças regionais na incidência das doenças por MNT, acreditava-se na exposição ambiental através de aerossóis, como fonte da infecção (FALKINHAM, 1996). Os maiores patógenos eram *M. kansasii*, *M. avium* e *M. intracellulare*. *M. kansasii* era mais urbano e *M. avium* e *M. intracellulare* eram mais freqüentes na zona rural (FALKINHAM, 1996; ANH, 1979; AITKEN, 1993). Havia também relatos de doença por *M. scrofulaceum*, causando linfadenite cervical em crianças (FALKINHAM, 1996; WOLINSKY, 1979). *M. marimum* também estava presente causando infecções de pele, secundária a abrasões e exposição à água de aquários e piscinas, sendo postulado a via de transmissão através da água (FALKINHAM, 1996; WOLINSKY, 1979; PHILPOTT, 1963).

A incidência e as características clínicas das infecções por MNT após a epidemia da AIDS sofreram uma mudança radical (FALKINHAM, 1996). A infecção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) tornou-se a infecção bacteriana mais freqüente em pacientes com AIDS nos países desenvolvidos (HORSBURGH, 1989). Na Europa e Estados Unidos, de 25% a 50% dos pacientes com AIDS, apresentavam infecção por MNT (FALKINHAM III, 1996). Em alguns países, no entanto, a doença mais freqüente causada pelo bacilo álcool ácido resistente em pacientes com AIDS, era devido ao *M. tuberculosis*. Na África do Sul, por exemplo, a incidência de MAC era 10% enquanto a incidência de *M. tuberculosis* era 54% (PETTIPHER, 2001).

As características do MAC no paciente com AIDS eram diferentes das infecções anteriormente documentadas, observava-se em pacientes submetidos a necrópsia, um maior grau de disseminação, com culturas positivas presentes em múltiplos sítios, quando comparado aos pacientes com doenças por MNT anteriormente, onde se observava principalmente doença pulmonar (FALKINHAM III,

1996; WOLINSKY, 1992). Era necessário a identificação das micobactérias para instituir medidas quimioterápicas específicas e medidas de saúde pública adequadas, o que levou ao uso de métodos diagnósticos moleculares para distinguir as espécies, o uso de sondas de DNA passou a identificar e separar mais rapidamente as diferentes espécies, principalmente o *M. tuberculosis* do MAC (FALKINHAM III, 1996). O isolamento de MAC, em pacientes com AIDS, era mais freqüente em sangue, medula óssea e linfonodos. As principais manifestações clínicas eram febre persistente e perda de peso. Apresentações menos frequentes eram diarreia crônica, dor abdominal e obstrução extrahepática. A presença de anemia severa era uma marca da infecção (HORSBURG, 1991). A contagem de linfócitos CD4, que reflete a disfunção imune, mostrou relação com o risco de ocorrência da infecção, sendo a contagem média abaixo de 60 linfócitos CD4 por mm^3 associada à presença da doença e infecção rara, acima de $100/\text{mm}^3$. A infecção por MAC foi associada com a diminuição significativa da sobrevida dos pacientes, com média de sobrevida de 4,1 meses em pacientes com infecção disseminada, comparado à 11,1 meses em pacientes sem infecção disseminada. (HORSBURG, 1991; CHIN; 1994).

Este cenário não permaneceu estático, sofreu alterações com o passar dos anos. Um estudo realizado no Brasil avaliando a incidência de micobactériose mostrou uma diminuição acentuada de 22,6% em 1995 para 6,9% em 1998. Essa alteração acompanhou a diminuição das infecções oportunistas após a instituição de terapia antiretroviral altamente ativa. Em 1995, a micobactéria mais frequente foi *M. avium* (59,2%) enquanto em 1998, *M. tuberculosis* (28,6%). As frequências relativas foram revertidos 28,6 vs 64,3%, respectivamente (HADAD, 2004).

Após 1985 outras mudanças também foram observadas na apresentação clínica das doenças por MNT. A linfadenite cervical em crianças, anteriormente descrita como tendo agente principal *M. scrofulaceum*, passa a ter como principal agente principal *M. avium* (WOLINSKY, 1995). A doença pulmonar em idosos, anteriormente relacionada a homens de área rural, fumantes e portadores de pneumoconioses e bronquiectasias, passa a atingir um novo grupo de pacientes: mulheres, brancas, não fumantes e sem história de exposição ocupacional (PRINCE, 1989; KENNEDY, 1994).

Naquele momento notou-se um aumento na incidência de infecções por MNT, não apenas em pacientes com AIDS, mas em pacientes sem condição predisponente (REICH, 1991; KENNEDY, 1994). Descreveu-se pneumonite por hipersensibilidade associada com exposição ocupacional a aerossóis em fábricas de automóveis, com descrição do *M.immunogenum recuperado de metais líquidos* (WILSON, 2001), e relatou-se ainda associação de doença pulmonar por *M. avium* em pacientes com exposição à hidromassagem e ofurô (FALKINHAM III, 2003; EMBIL, 1997; KAHANA, 1997).

Na última década houve um crescimento no número de casos de infecções causadas por MNT (TORTOLI, 2003) e um aumento mais significativo ainda nas infecções por micobactérias não causadoras de tuberculose de crescimento rápido (MCR). O aumento dos casos de infecção por MNT foram associados principalmente com o surgimento de relatos de ocorrência de infecções hospitalares a partir da contaminação de fontes ambientais. Como as micobactérias são amplamente distribuídas na natureza e encontradas tanto no solo quanto na água natural e potável, observadas nas regiões tropicais e temperadas, suas características microbiológicas e ecológicas parecem favorecer a ocorrência de episódios de infecções hospitalares (PHILIPS, 2001). Surto de colonização relacionados ao sistema de fornecimento de água foram descritos em paciente com doença pulmonar predisponente (STINE, 1987; BURNS, 1991).

A colonização nem sempre é acompanhada pela infecção, porém algumas MNT como, *M.xenopi*, foram implicadas em casos sintomáticos (COSTRINI, 1981). Infecções por MNT em pacientes em diálise também foram descritas. Tais infecções são relacionadas ao uso de água potável colonizada, utilizada no reprocessamento de filtros reutilizados ou uso de soluções aquosas contaminadas. Infecções causadas por *M. fortuitum* foram relatadas em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial (VERA, 1999). Infecções por *M. abscessus* e *M. chelonae* relacionadas a injeções e lesões pérfuro cortante também tem sido relatados (PHILIPS, 2001; PETRINI, 1980; JACKSON, 1981).

As infecções disseminadas em pacientes imunossuprimidos, também são relacionadas à transmissão intra-hospitalar através da presença da micobactéria na

água, foi o que evidenciou um estudo realizado comparando as cepas encontradas em paciente e cepas encontradas na água do hospital (ARONSON, 1999).

Outra forma importante e impactante de infecção causada por MNT, especialmente as MCR, são as infecções de pele e partes moles. Vários relatos de infecções após acupuntura, procedimentos dermatológicos, implante de prótese mamária, implante de cateter intravenoso e procedimentos de pedicuro tem sido descritos em situações diversas em todo o mundo (USLAN, 2006; ARA, 2003; MURILO, 2000; KATZ, 2000). Surto de infecções em pacientes cirúrgicos por *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. gordonae* são comumente descritos (PHIPLIPS, 2003; HOFFMAN, 1981; KURITSKY, 1983; ALTMANN, 1975; LOHR, 1978).

Nos últimos anos, no entanto, esses relatos se tornaram ainda mais freqüentes, com ocorrência de surtos de infecção de sítio cirúrgico no Brasil. No período de 2004 a 2005, um surto de infecções pós cirúrgicas por MCR afetou 311 pacientes submetidos a diferentes procedimentos invasivos, na cidade de Belém, região norte do Brasil. Sessenta e sete amostras isoladas foram estudadas; 58 eram de pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica. Foram isolados neste surto *M. abscessus* do tipo 2, *M. bolletii* e *M. massiliense* (VIANA-NIERO, 2008).

Um surto de infecção do sítio cirúrgico após os procedimentos de artroscopia e laparoscopia ocorreu entre 2005 e 2007, em Goiânia, MNT foram isolados de exudatos de abscessos cutâneos de 18 pacientes de sete hospitais particulares. As 18 amostras isoladas foram identificadas como *M. massiliense* (CARDOSO, 2008). No período de 2007 a 2008 um grande surto com 1051 casos suspeitos ocorreu em 63 hospitais no estado do Rio de Janeiro, com isolamento de MCR em 146 amostras, com isolamento de *M. massiliense* e *M. bolletii* (DUARTE, 2009).

As infecções de partes moles por MCR, habitualmente se apresentam como nódulos dolorosos de coloração violácea ou avermelhada, podendo ocorrer a drenagem de material serosanguinolento, além de ulcerar e atingir os tecidos mais profundos e formar fístulas. A cultura do material freqüentemente produz resultados negativos na baciloscopia para BAAR e revela abundantes presença de neutrófilos

(DE GROTTTE, 2006; BARTRALOT, 2000; RODRIGUEZ, 1997). Os granulomas podem ser caseosos ou não caseosos. Os pacientes podem apresentar lesões inflamatórias indolentes, parcial ou totalmente insensíveis aos antimicrobianos comumente utilizados para o tratamento da celulite.(DE GROTTTE, 2006).

1.5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE MNT

O diagnóstico das doenças por MNT pode ser feito a partir da coleta de espécimes clínicos de praticamente todas as áreas do corpo. É necessário cuidado para não haver contaminação principalmente com água de torneira, porque as micobactérias estão presentes no ambiente.

1.5.1. Cultura

A cultura é o exame laboratorial que apresenta a maior sensibilidade para o diagnóstico das infecções causadas por micobactérias, O exame de cultura inclui cinco etapas, pré-tratamento das amostras clínicas, que inclui a preparação da amostra de acordo com suas características para que as demais etapas sejam realizadas; a fluidificação-descontaminação, que utiliza agentes químicos para homogeneizar a amostra clínica e eliminar outros microrganismos; a semeadura em meio de cultura líquidos (Middlebrook 7H9) ou sólidos [Löwenstein-Jensen (LJ) ou Ogawa], que proporcionam o contato das micobactérias existentes na amostra com as substâncias nutritivas; a incubação que fornece a temperatura correta e constante, entre 28 e 37°C (GRIFFITH, 2007), fundamental para a multiplicação das micobactérias; e a leitura dos tubos semeados e registro dos resultados que verifica a presença de colônias ou de turvação e/ou de contaminação, como sinal da presença de micobactérias e registra a ocorrência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). A maioria das MNT cresce em duas a três semanas (GRIFFITH, 2007).

1.5.2. Identificação das MNT

O primeiro passo da identificação fenotípica da cultura primária é a observação do tempo de crescimento das colônias em meio sólido. Formação de colônias visíveis em menos de sete dias indica isolamento de micobactéria de crescimento rápido e em mais de sete dias, micobactéria de crescimento lento. Caso a micobactéria seja de crescimento lento, será necessário determinar se pertence ao complexo *M. tuberculosis* ou se é uma MNT. Para isso, podem-se realizar quatro testes fenotípicos: análise macroscópica da cultura, análise microscópica da cultura, teste do crescimento em meio LJ com ácido p-nitrobenzóico (PNB) e teste da niacina.

Após confirmar o isolamento de uma MNT, uma bateria de testes fenotípicos específicos é feita para a identificação da espécie isolada. Esses testes são baseados em características de cultura, como pigmentação e capacidade de crescimento em meios seletivos, e características bioquímicas, como reações enzimáticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Recentemente com advento de métodos moleculares, técnicas simples e rápidas têm sido utilizadas com grande eficiência, tais como PRA-*hsp65* (do inglês *Polimerase chain reaction Restriction Analysis of the gene hsp65*) que consiste na amplificação de uma sequência do gene que codifica a proteína de choque térmico de 65kDa seguida da digestão dessa sequência por enzimas de restrição, geralmente a BstEII e HaeIII. Os produtos dessa digestão, chamados fragmentos de restrição, são separados em gel de acordo com seu tamanho, e o perfil apresentado geralmente é espécie-específico (TORTOLI, 2003).

Nos casos onde o método do PRA-*hsp65* não é suficiente para a identificação da espécie, faz-se o seqüenciamento de regiões gênicas que apresentem polimorfismos espécie-específicos. Várias regiões gênicas podem ser utilizadas para detectar polimorfismos espécie-específicos, como 16S rRNA, *rpoB*, *hsp65*, *recA* e outros. (NEONAKIS, 2008). Para diferenciar as cepas dentro de uma mesma espécie, estabelecer a clonalidade de microrganismos, realiza-se a genotipagem (SINGH, 2006). Entre os métodos de genotipagem, a eletroforese em gel de campo pulsátil (PFGE do inglês *Pulsed Field Gel Electrophoresis*) é o mais valioso e

amplamente utilizado para MNT. O método consiste em digerir o DNA micobacteriano com endonucleases de restrição específicas que clivam menos freqüentemente o DNA, gerando menos quantidade de fragmentos, que em compensação terão tamanhos maiores. Os fragmentos grandes, que numa eletroforese convencional não conseguem migrar, no PFGE migram pela mudança periódica da direção do campo elétrico, gerando um perfil de bandas cepa-específico. Analisando esse perfil de bandas é possível determinar a clonalidade de isolados diferentes. Apesar de consumir um tempo relativamente longo, a técnica é muito utilizada para diferenciação de cepas de MCR e outras MNT (GRIFFITH, 2007).

1.6. TRATAMENTO DAS INFECÇÕES POR MNT

O tratamento da infecção por MNT requer a identificação da espécie, uma vez que a sensibilidade antimicrobiana difere entre as espécies (DE GROTTTE, 2006). A forma clínica em que a doença se apresenta também é outro aspecto a ser observado, nas formas com comprometimento de tecidos profundos ou presença de abscessos e nódulos, pode ser necessária a associação de tratamento clínico e cirúrgico, como a drenagem dos abscessos (GRIFFITH, 2007). Os critérios diagnósticos para infecção precisam ser observados, uma vez que a contaminação de amostras clínicas pode ocorrer. A sensibilidade *in vitro* pode não corresponder à sensibilidade da droga *in vivo* e a terapia empírica não é recomendada (GRIFFITH, 2007). O arsenal terapêutico disponível para tratamento das MCR é composto pelos seguintes fármacos: cefoxitina, imipenem, amicacina, trobamicina, claritromicina, azitromicina, ciprofloxacina, doxiciclina, minociclina, sulfametoxazol-trimetoprim, linezolida, clofazimina e tigeciclina (DE GROTTTE, 2006; GRIFFITH, 2007). As MCR são resistentes as drogas antituberculosas (GRIFFITH, 2007).

O tratamento recomendado para as infecções por MCR é descrito sucintamente a seguir:

As infecções por *M. abscessus*, podem ser tratadas com claritromicina ou azitromicina associada com amicacina, imipenem ou cefoxitina, podendo ser utilizado também a linezolida. A forma pulmonar da infecção requer um tratamento cirúrgico associado e maior tempo de tratamento (GRIFFITH, 2007).

As infecções por *M. chelonae* podem ser tratadas com tobramicina, claritromicina, linezolida, imipenem, amicacina, clofazima e doxiciclina. As infecções de partes moles podem ser tratadas apenas com medicação oral. As infecções mais graves requerem maior tempo de tratamento. A presença de abscessos, implante de próteses, presença de corpo estranho requer conduta cirúrgica para drenagem e remoção de corpos estranhos (GRIFFITH, 2007).

M. fortuitum é sensível a macrolídeos, quinolonas, doxiciclina, minociclina, amicacina, sulfonamidas, cefoxitina e imipenem. O tratamento da infecção pulmonar por esse microorganismo requer o uso de duas drogas por 12 meses. As infecções cutâneas, de tecido mole e ósseas devem ser tratadas por no mínimo 4 meses e com duas drogas. Cirurgias para remoção de próteses, drenagem de abscessos também são necessárias (GRIFFITH, 2007).

1.7. REVISÃO DE LITERATURA

O *Micobacterium abscessus*

1.7.1. Taxonomia

M. abscessus foi descrito pela primeira vez em 1953. A definição, na ocasião da nova espécie, foi justificada pelas diferenças nas características morfológicas, crescimento em diferentes meios de cultura e propriedades bioquímicas que diferiam das demais micobactérias do grupo. A espécie foi denominada abscessus devido a habilidade do microorganismo de produzir abscessos subcutâneos profundos (MOORE, 1953).

M. abscessus foi considerado por muito tempo uma subespécie do *M. chelonae*, durante o período de 1972 a 1992 não houve um esforço para distinguir as duas espécies, embora o *M. abscessus* tenha sido considerado uma nova subespécie já em 1972 (KUBICA, 1972). Somente em 1992 ele foi elevado à condição de espécie (KUSONOV, 1992). Após a classificação do *M. abscessus* como espécie, uma mudança inesperada na epidemiologia das infecções foi observada; anteriormente eram considerados os mais importantes agentes das

infecções por MCR em humanos *M. chelonae* e *M. fortuitum* (BROWN-ELLIOTT, 2002), surpreendentemente *M. abscessus* tornou-se o líder na etiologia dessas infecções (MEDJAHED, 2010).

M. abscessus compreende atualmente três espécies: *M. abscessus*, *M. bolletii* e *M. massiliense*, essas espécies são intimamente relacionadas, causando infecções semelhantes em humanos (MEDJAHED, 2010). Assim como as demais micobactérias, é ubíquo na natureza, sendo encontrado em vegetações, na água natural, na água tratada e água de esgoto (PETRINI, 2006; INGEN, 2009; SCHULZE-ROBBECKE, 1993). *M. abscessus* cresce a 28-30°C e a morfologia de suas colônias pode ser lisa ou rugosa, é não pigmentado e possui caracteristicamente uma forte atividade de arilsulfatase (BROWN-ELIOT, 2002).

1.7.2. As infecções por *M. abscessus*

Algumas características do *M. abscessus* tornam-o intrigante e importante por ser considerada a espécie de crescimento rápido mais patogênica e mais resistente. A sensibilidade aos antimicrobianos é reduzida, sendo resistente à maioria dos antimicrobianos, incluindo as tetraciclina, fluoroquinolonas e sulfonamida. Apresenta sensibilidade variável à claritromicina, amicacina, cefoxitina, imipenem e linezolidina (GRIFFITH, 2007) e capacidade de causar doenças em pacientes saudáveis e não somente em pacientes imunossuprimidos (PETRINI, 2006; MEDJAHED, 2010).

As infecções por *M. abscessus* apresentam-se de maneira bastante variada, observa-se infecções pulmonares, de pele e partes moles, meningoencefálicas e osteoarticulares. Há ainda relato de infecções pós-procedimentos estéticos e pós-procedimentos oculares. É responsável também por infecções disseminadas fatais pós-transplantes de pulmão (GRIFFITH, 2007).

1.7.2.1. Infecção pulmonar

M. abscessus é a principal MCR associada às infecções pulmonares (GRIFFITH, 2007, 1993; PETRINNI, 2006; MEDJAHED, 2010). *M. abscessus* é relatado como sendo a terceira micobactéria mais isolada de amostras pulmonares nos Estados Unidos; responde por 80% dos isolados de infecções respiratórias por MCR (GRIFFITH, 1993, 2007). As infecções pulmonares ocorrem em pacientes com condições pulmonares predisponentes como fibrose cística (FAUROUX, 1997; CATHERINOT, 2009), bronquiectasias graves e transplante de pulmão (CHALERMSKULRAT, 2006; **REMUND, 2009**). Neste grupo de pacientes a doença ocorre em pacientes do gênero masculino, abaixo de 50 anos.

A doença também incide em pacientes sem patologia pulmonar reconhecida. Neste grupo encontramos mulheres de pele clara, com mais de 60 anos e não fumantes (GRIFFITH, 2007). Outras condições predisponentes também são relatadas: doença micobacteriana tratada previamente e doença gastroesofágica com vômitos crônicos (GRIFFITH, 1993, 2007). *M. abscessus* pode ser isolado de secreção de vias aéreas de todas as faixas etárias (**PIERRE-AUDIGIER, 2005**), **nos adolescentes e crianças portadores de fibrose cística é a micobactéria mais prevalente** (SERMET-GAUDELUS, 2003).

Uma das infecções respiratórias causadas pelo *M. abscessus* que merece destaque, é a infecção que ocorre nos portadores de fibrose cística. Os portadores de fibrose cística apresentam uma incidência aumentada de infecções por MNT (KILBY, 1992). Nem sempre é fácil distinguir se o paciente encontra-se apenas colonizado ou se há presença de invasão. Estudos têm evidenciado que, mesmo na ausência de infecção clinicamente detectável, a deterioração da função pulmonar pode ocorrer, o que sugere que o conceito de colonização crônica talvez não seja correto. A reativação após anos de colonização com evolução grave é outra possibilidade (CULLEN, 2000). A colonização por *M. abscessus* foi associada com piora progressiva da função pulmonar (FAUROUX, 1997).

A tosse é o sintoma mais relatado nas infecções respiratórias por *M. abscessus*, enquanto os sintomas constitucionais tornam-se presentes com a progressão da doença. O achado radiológico mais freqüente é opacidade alveolar mista, retículo nodular e intersticial multilobular, mais intensa nos lobos superiores

de ambos os pulmões. A doença ocorre predominantemente bilateralmente e a cavitação não é um achado freqüente (GRIFFITH, 2007, 1993). A tomografia de tórax mostra bronquiectasias cilíndricas e pequenos nódulos de menos que 5 mm (GRIFFITH, 2007). A avaliação do paciente com suspeita de infecção pulmonar por MNT deve ser feita através de radiografia de tórax, e na ausência de cavitação por tomografia computadorizada. Três amostras de escarro devem ser colhidas e tuberculose deve ser descartada.

O tratamento da infecção pulmonar por *M. abscessus* pode ser feito com associação de antimicrobianos: amicacina, cefoxitina ou imipenem e claritromicina. Esta associação pode causar melhora dos sintomas e regressão da doença, embora a permanência de resultado negativo após tratamento, não tenha sido atingida por nenhum regime antimicrobiano baseado na sensibilidade *in vitro* (GRIFFITH, 2007). O tratamento cirúrgico pode ser necessário e, se realizado com associação de antibióticos, parece oferecer a maiores chances de melhora do paciente. (GRIFFITH, 1993, 2007). A persistência de isolados positivos para *M. abscessus* durante a evolução em pacientes recebendo tratamento tem sido relatado, assim como menor taxa de recidiva em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico (JARAND, 2011).

O tempo de tratamento de dois a quatro meses parece ser razoável para promover a melhora clínica e radiológica. Os efeitos adversos das medicações são impedimento para manter o tratamento por longo prazo. A doença pulmonar pelo *M. abscessus* é considerada atualmente uma doença crônica incurável para a maioria dos pacientes (GRIFFITH, 1993, 2007).

1.7.2.2. Infecção de pele e partes moles

As infecções de partes moles por *M. abscessus* diferem das infecções pulmonares, pois ocorrem predominantemente em pacientes imunocompetentes. (PETRINNI, 2006; WALACE, 1983). As infecções estão associadas a procedimentos cirúrgicos, procedimentos que envolvem agulhas, traumas penetrantes e acupuntura (PETRINNI, 2006; MURILLO, 2010; BROWN-ELLIOT, 2002; GRIFFITH, 2007). As lesões cutâneas encontradas habitualmente nestas infecções são lesões

nodulares avermelhadas, pode ocorrer remissão espontânea ou resolver após debridamento.

1.7.2.2.1. Infecção pós procedimentos que envolvem agulhas

Infecções por *M. abscessus* foram relatadas após injeção intramuscular de córtex adrenal, em Denver, Colorado. Um clínico injetou extrato de córtex adrenal em um regime de emagrecimento a 69 pacientes dos quais 47(68%) desses desenvolveram abscessos que variavam de 0,5 a 4 cm de diâmetro no sítio da injeção: músculo deltóide ou glúteo; o tempo médio de aparecimento das lesões foi de 33 dias, variando de 10 a 114 dias. Dentre os pacientes 36% necessitaram de um ou mais procedimentos de drenagem e dois pacientes necessitaram de exérese cirúrgica. O surto foi atribuído a contaminação do preparado injetado (MILLER, 1996).

Outro grande surto de infecção por *M. abscessus* foi relatado em pacientes que receberam injeção de lidocaína no Hospital del Nino Jesus em Barranquilla, Colômbia. Em um período de cinco meses 205 pacientes apresentaram cultura positiva para *M. abscessus* entre 210 culturas realizadas, em um total de 2000 pacientes que apresentaram abscesso cutâneo ou celulite pós injeção de lidocaína que desenvolveram abscesso ou celulite. A via de contaminação não foi identificada (VILLANEUVA, 1997).

No período de agosto a dezembro de 2004, um clínico geral em Icheon, Coreia, medicou 77 pacientes com sulfato de ribostamicina para resfriado comum, em 07 de abril de 2005 foi relatado ao Centro de Doenças Koriano abscessos pós injeção. Os pacientes queixavam-se de massa endurecida palpável, dor, vermelhidão e pus no local das injeções. Os pacientes não apresentavam comorbidades. Foram isolados *M. massiliensis*, com 100% de similaridade (KIM, 2007).

A ocorrência de infecção por *M. abscessus* após injeção de insulina também foi descrita em um relato de caso ocorrido na Austrália, um paciente diabético insulino dependente de 48 anos apresentou lesões no sítio da injeção de insulina, o

aspecto das lesões foram descritos como placas eritemato-violácea localizadas na região anterior da coxa. *M. abscessus* foi isolado no tambor da caneta da insulina, sendo a ela atribuída a fonte de infecção (BATES, 2009).

Infecções pós procedimentos que envolvem agulhas foram relatadas em pacientes submetidos à acupuntura em Seul, Coreia do Sul. No período de agosto a novembro de 2001, 40 pacientes de uma clínica de acupuntura apresentaram infecção por *M. abscessus*. Os sintomas relatados pelos pacientes foram sensação de queimadura ao redor da lesão de pele, e sensação de coceira. Os sintomas sistêmicos, como febre ou calafrio estavam ausentes todos os pacientes. As manifestações observadas foram lesões eritemato papulares e nodulós ulcerados, foram relatados ainda formação de abscessos (SONG, 2006).

Foram descritos paniculite granulomatosa pós injeção em mesoterapia sendo que os pacientes desenvolveram as lesões após 7 a 10 dias do tratamento. As lesões descritas foram múltiplos nódulos subcutâneos eritêmato-violáceos, dolorosos, flutuantes, alguns evoluindo para formação de abscessos, fistulização e ulceração. Nenhum paciente apresentou sintomas constitucionais (GUTIERREZ DE LA PENA , 2010).

Há ainda um relato de caso de infecção por *M. abscessus* em um paciente brasileiro que procurou atendimento no Hospital Européen Georges Pompidou na França, ele havia realizado uma tatuagem há quatro meses. As lesões se caracterizavam por centenas de papulo-pústulosas monomórficas, limitadas às partes coloridas da tatuagem, circundadas por grandes placas eritematosas, sem outros sintomas. A tinta cinza, resultado da tinta preta diluída com água de torneira foi encontrada como sendo a provável responsável pela infecção (BECHARA, 2010).

Observa-se portanto nas infecções após procedimentos que envolvem agulhas, que as lesões apresentam aspectos heterogêneos, dependendo da profundidade da punção. No entanto a presença de sinais constitucionais como febre, emagrecimento, sudorese, parecem bastante raros.

1.7.2.2.2. Infecções pós trauma

O terremoto que provocou um enorme tsunami e inundou áreas costeiras do sul da Ásia, foi responsável pela morte de 200.000 pessoas, sendo que muitas outras ficaram gravemente feridas. Na costa da Tailândia, aproximadamente 500 turistas suecos morreram, e mais de 2000 apresentaram esmagamentos graves. Os ferimentos ocorreram na presença de água contaminada. Infecções de partes moles foram muito frequentes nestes pacientes. Sete casos de infecções causadas por *M. abscessus* foram relatados em vítimas de trauma após o tsunami que ocorreu na Indonésia em 2004. Essas infecções acometiam principalmente as áreas da pele próximas as suturas e se caracterizavam pelo aparecimento tardio, em média 60 dias após o trauma (APPELGREN, 2008).

Infecção óssea pós trauma também foi descrita em um paciente de 16 anos na Flórida-EUA. O paciente apresentou dor na região médio torácica sendo diagnosticado osteomielite vertebral. Houve crescimento de *M. abscessus* no material colhido da biópsia. Durante aquele ano, o mesmo havia sido vítima de várias quedas em competições de skate, acarretando múltiplas escoriações na pele. Uma dessas lesões resultou em equimose importante que se estendia da região glútea direita à região posterior do joelho. Foi atribuído ao trauma o fator predisponente para a infecção (CHAN, 2001).

1.7.2.2.3. Infecção pós uso de imunossupressores

Foi descrito um caso de mastite após uso de 10mg por dia de prednisona por um mês devido à anemia hemolítica autoimune no Hospital Santa Maria della Misericórdia em Perugia na Itália. Os sintomas observados foram eritema e edema, ambos na região areolar e periareolar da mama esquerda com cerca de 9 a 6 cm de diâmetro com aumento de linfonodo homolateral. Inicialmente a paciente foi tratada como mastite aguda, porém evoluiu com aparecimento de fístula fechada, sendo optado por nova coleta de material; neste momento a paciente apresentava uma massa de 9.5 × 7 × 5 cm, com cavitação e material purulento, quando houve crescimento de *M. abscessus* (PASTICCI, 2009).

1.7.2.3. Outras infecções

Infecção disseminada por *M. massiliense* foi descrita em um paciente transplantado renal, na Itália, contribuindo para a morte do paciente. Uma paciente de 63 anos que há dez anos foi submetida a um transplante renal e recebia terapia imunossupressora com ciclosporina, azatioprina e prednisona foi hospitalizada em uma unidade de terapia intensiva, devido a quadro de choque séptico. Todas as culturas, de sangue, urina, lavado broncoalveolar, testes de antígenos e sorológicos tiveram resultados negativos. Posteriormente foram coletadas novas culturas, inclusive para micobactérias sendo então isolado *M.massiliensis* (TORTOLI, 2008).

1.7.2.4. Infecções pós cirúrgicas

As infecções de pele e partes moles pós cirúrgicas pelo *M. abscessus* já foram descritas em vários tipos de procedimentos cirúrgicos, tais como, cirurgias estéticas como implantes de prótese mamária e lipoaspiração, cirurgias pediátricas como, por exemplo, hernioplastia e orquiopexia, cirurgia de revascularização miocárdica, cirurgia vídeo assistidas, laparoscopias e artroscopias. As apresentações clínicas destas infecções são bastante variadas, assim como o período de incubação e a resposta terapêutica aos antimicrobianos. Nas duas últimas décadas vários surtos e relatos de casos foram descritos.

Um surto de infecção por *M.abscessus* foi descrito em 45 pacientes submetidos a procedimento cirúrgicos na Unidade de Cirurgia pediátrica do Hospital Kalawati Saran Children em Nova Délhi, Índia. Os procedimentos realizados tanto eram ambulatoriais quanto em pacientes sob regime de internação. Dos 45 procedimentos 40 envolviam a região inguinal. As características descritas da infecção foram aparecimento tardio, geralmente após duas semanas da cirurgia, edema no local da incisão, e saída de secreção sero-purulenta. O surto foi atribuído a contaminação do material cirúrgico por água de torneira contaminada (CHADHA, 1998).

Um surto de infecções ocorreu em 2003 e 2004, em vinte pacientes americanas que retornaram de viagem à República Dominicana, onde se

submeteram a procedimentos estéticos: abdominoplastia, lipoescultura, lipoaspiração e mamoplastia redutora. Em oito pacientes, que realizaram o procedimento na mesma clínica, foi identificado o agente como *M. abscessus*. O período médio de incubação foi de sete semanas, e as apresentações clínicas observadas foram nódulos abdominais subcutâneos, dolorosos e eritematosos, alguns com drenagem de secreção. O tratamento foi realizado com cefoxitina, amicacina, linezolida e claritromicina e a cura ocorreu em média após um período de nove meses de tratamento. (FURUYA, 2008)

Quatro grandes surtos de infecção pós cirúrgica foram descritos no Brasil na última década, todos envolvendo o complexo *M. abscessus*. O primeiro surto ocorreu no período de 2004 a 2005, na cidade de Belém, na região norte do Brasil, afetando 311 pacientes submetidos a diferentes procedimentos invasivos. Sessenta e sete amostras isoladas foram estudados, 58 eram de pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica. Foram isolados neste surto *M. abscessus* do tipo 2, *M. bolletii* e *M. massiliense* (VIANA-NIERO, 2008).

O segundo surto de infecção do sítio cirúrgico descrito ocorreu entre 2005 e 2007, em Goiânia. Após os procedimentos de artroscopia e laparoscopia, foram isolados exsudatos de abscessos cutâneos de 18 pacientes de sete hospitais privados. Os 18 isolados foram identificados como *M. massiliense*. Os achados clínicos mais relevantes foram lesões múltiplas, com drenagem de secreção, dor, eritema e febre. Não foram relatadas infecções generalizadas ou morte associada à infecção (CARDOSO, 2008).

O maior surto de infecção por *M. massiliense* pós cirúrgico já descrito ocorreu no estado do Rio de Janeiro, Brasil, entre agosto 2006 e julho de 2007, envolvendo 63 hospitais. Neste surto foram avaliadas as cirurgias mais frequentemente associadas com as infecções de partes moles pós cirúrgicas, como colecistectomia, laparoscopia diagnóstica, apendicectomia, atroscopia, ofoorectomia, ofooroplastia, hernioplastia, ligação tubária, miomectomia, gastrosplastia, retosigmoidectomia e outros procedimentos vídeoassistidos. Foram 1051 casos suspeitos, com cento e noventa e sete casos positivos, confirmados pelo exame de baciloscopia e/ou técnicas de cultura. Trinta e oito hospitais tiveram casos confirmados por cultura de

micobactérias, com um total de 148 isolados disponíveis recuperados de 146 pacientes. A maioria (n 144; 97,2%), foram identificados como *Mycobacterium massiliense* pela técnica de PRA-hsp65 e sequenciamento por hsp65 e rpoB. Os pacientes apresentaram lesões cutâneas múltiplas ou únicas, com drenagem de secreção serosa, purulenta ou sanguinolenta. Os pacientes ainda apresentaram outros sinais e sintomas: eritema, nódulos subcutâneos, dor local, abscesso subcutâneo, febre, edema, fístulas e úlceras. A tolerância do *M. massiliense* ao glutaraldeído a 2% foi documentada sendo a ela atribuída a melhor hipótese para a causa do surto da infecção (DUARTE, 2009).

Um quarto surto ocorreu na região metropolitana de Vitória – Espírito Santo, onde foram notificados 244 casos. Dos quais 100 isolados foram identificados como *M. massiliense* (MACEDO, 2009; ANVISA, 2009).

Os surtos de infecção por MCR do complexo *M. abscessus* confirmaram este microrganismo como um patógeno emergente, permitindo a revisão da sua taxonomia e como consequência à classificação das espécies *M. abscessus*, *M. boletti* e *M. massiliense* em uma única espécie com duas subespécies *M. abscessus-abscessus* e *M. abscessus-boletti*. (LEAO, 2010).

Os recentes surtos de MCR também foram importantes porque despertaram nas autoridades sanitárias a atenção para as infecções causadas por estes microrganismos passando a notificação das infecções por estes microrganismos a ser obrigatória.

Outro aspecto relevante foi a revisão das orientações e recomendações quanto as práticas de limpeza, desinfecção e esterilização de aparelhos endoscópicos como videolaparoscópicos e artroscópicos, passando a ser obrigatório a esterilização de materiais considerados críticos. (ANVISA, 2009).

1.7.3. Tratamento das Infecções por *M. abscessus*

O tratamento recomendado para as infecções de pele e partes moles por *M. abscessus* inicia-se com a remoção de corpos estranhos como implantes

mamários ou cateteres percutâneos; esta conduta parecer ser essencial para o sucesso do tratamento. Após a realização de debridamento cirúrgico a instituição de antibiôticoterapia específica com realização de antibiograma (SWENSON, 1985) é mandatória devido à resistência dos microorganismos aos antituberculosos habituais. Para infecções graves de pele e partes moles e infecções disseminadas recomenda-se o uso de claritromicina, 1.000 mg/dia ou azitromicina 250 mg/dia que deve ser combinada com medicamentos intravenosos: amicacina, cefoxitina ou imipenem. Os macrolídeos são os únicos fármacos orais considerados seguros *in vitro* contra *M. abscessus* (WALLACE, 1991).

A amicacina é considerada a mais ativa dos agentes parenterais. A dose recomenda é a 15 mg / kg diários para pacientes adultos com função renal normal. Dosagem única diária pode ser considerada. Doses de amicacina de 25mg/Kg três vezes por semana também pode ser utilizada com segurança (PELOQUIN, 2004). Outros tratamentos podem ser utilizados: a amicacina associada com cefoxitina até 12 g / d por via intravenosa em doses divididas é recomendada para a terapia inicial por no mínimo 2 semanas até melhora clínica. Em substituição a cefoxitina, se esta não for disponível, pode ser utilizado imipenem 500 mg duas a quatro vezes ao dia, (WALLACE, 1991) . O tempo de tratamento recomendado é de no mínimo 4 meses, com alta probabilidade de cura. (GRIFFTH, 2007).

2. JUSTIFICATIVA

M. abscessus tem sido a MCR mais importante nestas duas últimas décadas. *M. abscessus* é um patógeno emergente, que causa um amplo espectro de infecções em humanos, incluindo pele e tecidos moles (BROWN-ELLIOTT, 2002; PETRINI, 2007), infecções pulmonares (GRIFFITH, 2007) e infecções disseminadas em pacientes com terapia imunossupressora (BROWN-ELLIOTT, 2002, SANGUINETE, 2001). As infecções pulmonares e infecções disseminadas levantam sérias questões terapêuticas, porque cepas de *M. abscessus* são resistentes à maioria dos antibióticos e estão associados a uma elevada taxa de mortalidade (BROWN-ELLIOTT, 2002; SANGUINETE, 2001).

As infecções de partes moles ocorrem pós trauma acidental ou procedimento cirúrgico em situações clínicas muito diferenciadas, algumas são descritas como tendo resolução espontânea, outras como tendo resolução após debridamento cirúrgico. (GRIFFITH, 2007; FURUYA, 2008).

Ao considerar, portanto, a importância clínica e epidemiológica das infecções emergentes causadas por micobactérias de crescimento rápido, suas repercussões e o escasso conhecimento sobre sua história natural, torna-se absolutamente necessário a realização de estudos clínicos e microbiológicos para melhor compreender e direcionar as ações profiláticas e terapêuticas para estas infecções.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos das infecções de pele e partes moles por *M. abscessus* em pacientes submetidas a procedimentos cirúrgicos estéticos que foram atendidas na unidade de referência PCT/HUCAM no período de 13/07/2008 a 19/10/2010, tempo em que as pacientes estiveram sob acompanhamento médico.

3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

(1º) Descrever os aspectos morfológicos das lesões apresentadas;

(2º) Analisar a evolução clínica das infecções de partes moles por *M. abscessus* em pacientes tratados ou não, com esquema antimicrobiano específico recomendado;

(3º) Descrever as principais características fenotípicas e genotípicas dos isolados de *Mycobacterium abscessus* tipo 1.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Nosso trabalho foi realizado a partir do levantamento de casos atendidos no ambulatório de Tisiologia do Hospital Cassiano Antonio de Moraes (PCT/HUCAM), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Trata-se de um estudo descritivo baseado em uma série de casos, de infecção pós cirúrgica, oriundos de uma clínica de privada onde foram realizados os procedimentos cirúrgicos estéticos, no período de 12/2/2008 a 29/01/2009. As pacientes foram encaminhadas para atendimento e acompanhadas no período de 13/07/2008 a 19/10/2010. O espécime clínico obtido por ocasião da investigação diagnóstica foi encaminhado para análise.

4.1. SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram selecionados os casos de infecção por *M. abscessus* atendidos no PCT/HUCAM. Inicialmente obtivemos a relação de todos os pacientes atendidos no ambulatório, originários da mesma clínica de estética da Região da Grande Vitória, que apresentaram culturas positivas para *M. abscessus*, realizados no Laboratório Central do Estado do Espírito Santo (LACEN). Foram selecionados os prontuários dos pacientes relacionados.

Os casos para estudo foram selecionados obedecendo aos seguintes critérios:

a) casos de micobacteriose de crescimento rápido identificados como infecção por *M. abscessus em espécime clínico*, que realizaram procedimentos estéticos na mesma clínica de estética.

4.2. COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO

Na análise dos prontuários foram coletados dados referentes à identificação, procedência, idade, sexo, data da cirurgia estética, além do tempo de cirurgia quando disponível, tipo de cirurgia realizada, quantidade de procedimentos cirúrgicos concomitantes, localização dos procedimentos estéticos, realização de

procedimentos estéticos anteriores, data dos primeiros sintomas, uso de antibióticos prévios antes da confirmação do diagnóstico de micobacteriose. Também foram coletados a data do atendimento no ambulatório PCT/HUCAM, sinais e sintomas apresentados no primeiro atendimento no ambulatório, coleta de espécime clínico, dados do tratamento, dados da evolução clínica após tratamento, dados dos exames de imagem realizados, data da alta, presença de comorbidades, efeitos colaterais das medicações.

4.3. ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS

4.3.1. Cultivo e Teste de sensibilidade

Os espécimes clínicos obtidos para o cultivo primário consistiram, em sua maioria, de biópsias e secreções dos nódulos inflamatórios. As amostras foram processadas pelo método de Petroff (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008), inoculadas em meio de cultura de Löwenstein-Jensen ou Ogawa, incubadas em estufa a 37°C e observadas semanalmente por até 8 semanas para observação de crescimento bacteriano. Os isolados obtidos a partir de 10 pacientes foram designados de S6-01 a S6-10. A determinação das concentrações inibitórias mínimas (MIC do inglês Minimal Inhibitory Concentration) dos antimicrobianos foi realizada no Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo (NDI/UFES), pelo método de microdiluição em caldo Müller-Hinton suplementado com cátions (CAMHB do inglês Cation Adjusted Müller-Hinton Broth), de acordo com as recomendações dos manuais do CLSI (NCCLS): M24-A, M7-A6 e M100-S15 (NCCLS, 2003a; NCCLS, 2003b; CLSI, 2005). Todos os isolados selecionados e as cepas de referência foram submetidos ao teste de sensibilidade, incluindo a cepa de referência *Mycobacterium peregrinum* ATCC 700686 para controle de qualidade.

4.3. 2. Identificação Fenotípica e Genotípica

Os isolados foram observados em meio de cultura sólido quanto às suas características fenotípicas como tempo de crescimento, aspecto das colônias e produção de pigmentos. O método do PRA-hsp65 (do inglês Polymerase chain reaction Restriction Analysis of the gene hsp65) foi realizado de acordo com o

método descrito por Telenti e Leão (TELENTI, 1993; LEÃO, 2004), nos laboratórios de Micobacteriologia das Universidades Federais de São Paulo (UNIFESP), do Espírito Santo (NDI-UFES). A partir desta análise molecular todos os isolados foram identificados como *M. abscessus* (Tipo 1). A genotipagem dos microrganismos selecionados e das cepas de referência *M. abscessus* CIP 104536, *M. bolletii* CIP 108541 e *M. massiliense* CIP 108297 foi realizada na UNIFESP pela técnica de eletroforese em gel de campo pulsátil (PFGE do inglês Pulsed Field Gel Electrophoresis) de acordo com a metodologia de Coleman e Spain (COLEMAN, 2003) modificada por VIANA-NIERO, e colaboradores (2008).

4.5. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo .

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA DESCRITIVA

Os dados da pesquisa foram armazenados no banco de dados do EpiInfo. As análises estatísticas foram feitas no programa Analyzes do EpiInfo 2003. Foram realizados cálculo de proporção das variáveis qualitativas e média desvio padrão e mediana diferença interquartil (DIQ) de variáveis quantitativas.

5. RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 16 pacientes atendidos no PCT/HUCAM com diagnóstico de micobacteriose por *M. abscessus* pós cirurgia plástica, que realizaram procedimentos na mesma clínica privada, na Grande Vitória.

Todas os pacientes incluídos no estudo foram do gênero feminino, com idade entre 19 e 48 anos, com média de 36,5 anos e Desvio Padrão (DP 8,76) anos.

Das 16 pacientes estudadas, todas foram submetidas a múltiplos procedimentos (**Tabela 1**); implante de prótese mamária (IPM)(12/75%) ; re-implante de prótese mamária(2/12,5%) e mamoplastia redutora (1/6,3%). Abdominoplastia (ABP), dez (10/62,5%), Lipoplastia (16/100%) sendo todas submetidas a lipoaspiração (LA) e apenas (10/62,5%) a lipoenxertia (LE). Duas (12,5%) paciente foram submetidas à colecistectomia e uma (6,3%) a safenectomia. Abdominoplastia, lipoplastia (lipoaspiração e lipoenxertia) e implante de prótese mamária. Foram realizados no mesmo momento cirúrgico em seis (37,5%) das 16 pacientes.

Das 16 pacientes, somente uma (6,3%) paciente apresentava talassemia, depressão e endometriose. As outras 15 (93,7%) pacientes não apresentavam comorbidades. Uma paciente apresentou, após alta do tratamento, um diagnóstico de Síndrome de Imunodeficiência adquirida, mas a doença não foi detectada durante a infecção. Outra paciente apresentou durante a evolução do tratamento a presença de FAN (Fator Anti Nuclear), Prova do Látex positiva e artralgia.

Tabela 1- Descrição da idade, gênero, procedimentos cirúrgicos realizados e comorbidades das pacientes com infecção por *M. abscessus* pós cirurgia plástica.

Paciente	Idade	Gênero	Tipo de Procedimento	Comorbidades
1	29	F	IPM LA flancos e dorso LX glúteos e coxa	Ausentes
2	31	F	IPM ABP LA abdome, dorso e quadril LX glúteos e coxa	Depressão Endometriose Talassemia
3	48	F	IPM ABP LA abdome, flanco e dorso LX glúteos	Ausentes
4	30	F	IPM LA abdome LX Colecistectomia	AIDS ¹
5	30	F	IPM LA abdome e dorso LX glúteos Safenectomia	Ausente
6	42	F	IPM ABP	Ausente
7	39	F	LA culote, flancos, axila, reg glútea Redução de seios ABP LA axila, dorso e abdome	Ausente
8	27	F	LA IPM ABP LA dorso e abdome LX	Presença de FAN Prova do Látex positiva artralgia ²
9	45	F	LA coxa LX glúteos	Ausente
10	35	F	IPM ABP LA coxas LX nádegas	Ausente
11	48	F	IPM LA mamas	Ausente
12	46	F	IPM ABP LA abdome, face interna coxa e culote	Ausente
13	30	F	Lipoenxertia IPM ABP LA culote, dorso e coxa LX glúteos	Ausente
14	19	F	Re - IPM LA culote e cicatriz umbelical	Ausente
15	41	F	Re IPM ABP Colecistectomia	Ausente
16	43	F	LA LX IPM ABP LA LX	Ausente

1- Paciente com diagnóstico de SIDA pós tratamento; 2-Durante o tratamento; F: feminino

Das 16 pacientes somente cinco (31,25%) apresentaram sintomas constitucionais no início da infecção. A febre foi o sintoma mais relatado (4/25%), em somente uma (6,3%) paciente a febre foi descrita como vespertina. Os demais sintomas constitucionais incluíram hiporexia e adinamia. Onze (68,75%) pacientes não relataram quaisquer sintomas constitucionais no início da doença.

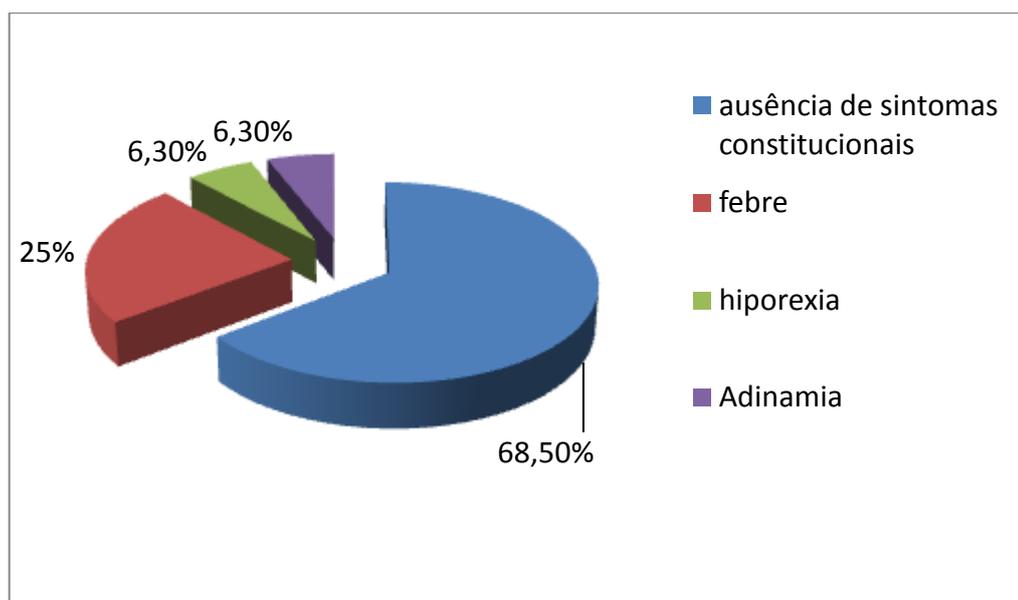


Figura 1: Descrição da frequência dos sinais e sintomas constitucionais no início da infecção

Os procedimentos analisados ocorreram entre o período de 12/02/2008 e 13/01/2009. O período de incubação das infecções variou de um dia a 73 dias, com uma média de 19,7 dias; (DP 17,90) dias e mediana de 15 dias (DIQ 11,5). O atendimento inicial de 13 das 16 pacientes foi realizado pelos cirurgiões plásticos, na clínica onde ocorreu o surto ou nos consultórios. Outras três, procedentes de outras cidades, foram atendidas em suas cidades de origem.

Os primeiros sinais e sintomas não foram avaliados em consulta, no momento de sua ocorrência, pelos médicos do PCT/HUCAM, mas os dados foram coletados de forma retrospectiva na primeira consulta no ambulatório de referência. Os sinais e sintomas mais frequentemente relatados foram dor no local da cirurgia (13/16 pacientes - 81,25%); aparecimento de hiperemia no local da cirurgia (13/16 pacientes - 81,25%); drenagem espontânea de secreção (12/16 pacientes - 75%); sendo que em (sete/12-58,3%) dos pacientes com drenagem de secreção, a

secreção foi descrita como sendo purulenta. Edema no local foi descrito por 11 (68,8%) pacientes e aparecimento de nódulos por oito (50%) pacientes. Presença de seroma, aparecimento de massa, dificuldade de cicatrização e calor no local da cirurgia foram citados por três (18,8%) pacientes. Lesão com crosta, lesão ulcerada, linfonodomegalia local, presença de fístula e formação de abscesso foram relatados por uma (6,3%) paciente, celulite e empastamento foram descritos por duas (12,5%) das pacientes (**Tabela 2**).

Durante os atendimentos realizados pelos cirurgiões plásticos foram realizados debridamentos e drenagens cirúrgicas das lesões. As próteses implantadas foram retiradas de todas as 14 (100%) pacientes que foram submetidas ao implante de prótese mamária. As próteses mamárias foram retiradas entre 09 e 102, média de 50,5 dias, (DP 28,13) e mediana de 50 dias (DIQ 35). Durante o período em que as pacientes foram atendidas em outros serviços de saúde, que não no PCT/HUCAM não foi realizado tratamento específico para infecção por *M. abscessus*, exceto para uma paciente, que fez uso de amicacina, imipenem e claritromicina intra venosa no Hospital onde foi atendida (**Paciente 16-figura 2q**).

Algumas pacientes fizeram uso de outros antimicrobianos sem atividade contra o *M. abscessus*, como cefalexina, clindamicina, levofloxacina e amoxicilina. Do início dos sintomas ao atendimento no PCT/HUCAM a infecção evoluiu sem interferência de antimicrobianos.

Após a suspeita de infecção por *M. abscessus* e realização de procedimento para coleta de material para cultura, ou após confirmação do diagnóstico microbiológico, as pacientes foram encaminhadas para o serviço de referência: PCT/HUCSM. O tempo médio entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o atendimento no PCT/HUCAM variou de 10 a 287 dias, média de 90,62 dias (DP 70,70) dias e mediana de 82 dias (DIQ 49). A frequência dos sinais e sintomas encontrados neste segundo momento foi diferente da evidenciada no momento inicial. A dor no local da cirurgia, sintoma frequente no início da doença, só foi citada por duas (12,5%) das 16 pacientes.

A presença de nódulos hiperemiados foi citada por 10 (62,5%) pacientes e a presença de massa e drenagem espontânea de secreção foi relatada por cinco (31,3%); a presença de secreção purulenta em apenas três pacientes. A presença de hiperemia foi observada e relatada em três (18,8%) dos 16 pacientes; feridas que não cicatrizaram foram relatadas por seis (37,5%). Celulite e abscesso foram citados por um (6,3%) e empastamento por dois (12,5%) dos pacientes. Não houve descrição de edema, seroma e linfonodomegalia. Comparando o momento inicial da infecção e o atendimento inicial no serviço de referência observa-se uma redução na intensidade dos sinais e sintomas apresentados, apesar da ausência de tratamento específico. (Tabela 2).

Ao término da terapia antimicrobiana, 14 (87,5%) das 16 pacientes estavam assintomáticas; uma (6,3%) apresentava uma massa de 4 cm em região mesogástrica e uma relatava hipersensibilidade nas mamas. (Tabela 2).

Tabela 2- Descrição da data da cirurgia, período de incubação, primeiros sintomas apresentados pelas pacientes, evolução dos sintomas até o momento do atendimento no PCT/HUCAM, tempo total de tratamento e sinais e sintomas na alta medicamentosa.

n	Data da Cirurgia	PI	Sinais e sintomas iniciais	TPT	Sinais e sintomas	TTT	Evolução
1	12/02/08	15	Dor no dorso Edema mamas bilateralmente Drenagem espontânea de secreção	302	Mamas: Ferida cirúrgica hipertróficas em hiperemia, sem secreção. Ferida abdominoplastia: com quelóide central	180	Melhora dos sintomas, regressão completa
2	24/03/08	23	Endurecimento e aumento do volume da mama Hiperemia Drenagem espontânea de secreção	168	Drenagem espontânea de secreção após remoção de crosta em ferimento Nódulo hiperemiado de 4 cm em MD Massa de 5 cm em fossa ilíaca esquerda (FIE) móvel, não aderida aos planos profundos dolorosa Nódulo de 1 cm em flanco esquerdo (FE)	195	Cortes cirúrgicos sem dor e ou secreção à palpação e ou compressão.
3	07/04/08	73	Dor em ambos os seios e acúmulo de líquido nos mesmos	154	Cicatriz cirúrgica sem secreção Pontos de inserção das cânulas sem secreção Ponto na ND aberto com secreção Nódulo menor que 0,5cm em coluna transversal da MD	235	Paciente assintomático Exame clínico normal
4	08/04/08	20	Dor local Drenagem espontânea de secreção piosanguinolenta em MD, Nódulo na nádega direita e ME Presença de nódulo hiperemiado em região subareolar ME. Nódulos em nádegas e região lateral indolores	81	Presença de nódulo em região subareolar esquerda de 1 cm diâmetro com hiperemia Nódulos em ND, nádega esquerda (NE) e região lateral indolores	234	Paciente com cicatrizes cirúrgicas sem sinal de infecção, sem dor espontânea ou a palpação
5	15/04/08	20	Dor intensa em região inferior mama presença de edema e hiperemia Presença de secreção amarela esverdeada. Drenagem espontânea de secreção. Aparecimento de nódulos	128	Paciente com cicatrizes cirúrgicas sem sinal de infecção, sem dor espontânea ou a palpação	201	Paciente com cicatrizes cirúrgicas sem sinal de infecção, sem dor espontânea ou a palpação

n	Data da Cirurgia	PI	Sinais e sintomas iniciais	TPT	Sinais e sintomas	TTT	Evolução
6	23/04/08	10	Aparecimento de massa hipogástrica de 1 cm indolor, nódulo de 1 cm periumbilical indolor. Massa 11 cm região epigástrica e mesogástrica dolorosa, MD nódulo 1 cm, ME massa com 3 cm indolor, ferimento indolor e sem secreção Região lombar D e E cordão de 20 e 15 cm dolorosos.	11	Dor Massa de 2,5cm em região periumbilical Massa 4 cm em HCD	275	Massa de 4cm na região mesogástrica
7	28/04/08	10	Dificuldade de cicatrização, hiperemia e edema. Drenagem secreção em região supra púbica.	96	Nódulo de 3 cm doloroso. Mácula hiperocrômica 0,8cm indolor. Nódulo de 4,5cm região epigástrica	261	Evolução das lesões pós tratamento.
8	01/05/08	15	Hiperemia em região anterior da parede torácica.	302	Empastamento em mesogástrio. Hiperemia e celulite. Hiperemia cicatriz infra-mamária. Abdome com celulites ao redor das feridas cirúrgicas superiores sem drenagem de secreção à direita.	188	Melhora dos sintomas, regressão completa.
9	01/05/08	50	Drenagem de secreção sero-hemática espontânea. Hiperemia e dor no local. Empastamento mesogástrio. Celulite	168	Drenagem espontânea de secreção após remoção de crosta em ferimento. Nódulo hiperemiado de 4 cm em MD Massa de 5 cm em fossa ilíaca esquerda (FIE) móvel, não aderida aos planos profundos dolorosa. Nódulo de 1 cm em FE.(Flanco esquerdo)	188	Cortes cirúrgicos sem dor e ou secreção à palpação e ou compressão.
10	04/06/08	12	Seroma em região submamária. Drenagem espontânea de secreção. Massa de 5 cm em região supra umbilical. Massa de 3 cm em flanco dolorosa. Leões circulares eritematosas com crostas. Plastrão de 3cm em bordo da cicatriz. Dor na ME.	154	Cicatriz cirúrgica sem secreção Pontos de inserção das cânulas sem secreção. Ponto na ND aberto com secreção. Nódulo menor que 0,5cm coluna transversal da MD.	184	Paciente assintomático e exame clínico normal

n	Data da Cirurgia	PI	Sinais e sintomas iniciais	TPT	Sinais e sintomas	TTT	Evolução
11	16/06/08	9	Presença de dor no local da cirurgia; Drenagem espontânea de secreção, edema, hiperemia, fistulização. Aparecimento de nódulos.	81	Presença de nódulo em região subareolar esquerda de 1 cm diâmetro com hiperemia. Nódulos em ND, nádega esquerda(NE) e região lateral indolor.	252	Paciente com cicatrizes cirúrgicas sem sinal de infecção, sem dor espontânea ou a palpação.
12	18/06/08	09	Presença de hiperemia. Aumento do tamanho das mamas. Dor a palpação. Drenagem espontânea de secreção amarelada. Seroma. Aparecimento de nódulos.	96	Mama Direita: presença de massa de 5 cm não dolorosa Mama esquerda: presença de massa de 5 cm não dolorosa. As demais cicatrizes cirúrgicas sem hiperemia, sem drenagem de secreção e indolores.	261	Melhora dos sintomas Hipersensibilidade nas mamas
13	01/07/08	15	Dor no local da cirurgia. Drenagem espontânea de secreção sero-hemática.	11	Aparecimento de nódulos Presença de fístulas com crosta Mantendo drenagem de secreção	294	Mama direita com ferida hipertrófica
14	02/07/08	6	Febre, dor no local da cirurgia, drenagem de secreção purulenta Hiperemia Nódulo Hipertensa	65	Massa 2 cm diâmetro na coluna transversal Orifício de < 1 cm em cicatriz horizontal com drenagem de secreção hialina Nódulo de 1,5cm no bordo lateral do ferimento horizontal doloroso	197	Evolução das lesões pós tratamento
15	29/07/08	10	Edema e dor em mama Hiperemia em ambos as mamas Presença de secreção purulenta em grande quantidade	302	Mama direita com ferimento cirúrgico com dor discreta a palpação Drenagem de secreção serosanguinolenta	368	Melhora dos sintomas, regressão completa
16	13/01/09	99	Presença de nódulos dolorosos em sulco intermamário Hiperemia Ruptura do nódulo com drenagem espontânea de secreção amarelada em grande quantidade	168	Drenagem espontânea de secreção Nódulo hiperemiado de 4 cm em mama direita Massa de 5 cm em fossa ilíaca esquerda (FIE) móvel, não aderida aos planos profundos dolorosa Nódulo de 1 cm em flanco esquerdo	NR	Cortes cirúrgicos sem dor e ou secreção à palpação e ou compressão.

PI – período de incubação – Relacionada à data do procedimento e aparecimento dos primeiros sintomas; TPT (Tempo pré tratamento) – período entre a data da cirurgia e a avaliação no serviço de referência primeira consulta ; TTT (tempo total de tratamento) e a avaliação final da paciente – NR- não registrado no prontuário analisado

Todas as pacientes envolvidas no surto de infecção foram submetidas a múltiplos procedimentos, no entanto as infecções não se desenvolveram em todos os tecidos abordados cirurgicamente. Sete pacientes desenvolveram doenças restritas à mama, embora duas (28,6%) tenham sido submetidas à manipulação em abdome, três (42,9%) no dorso e culote, quatro (57,1%) nas coxas e uma (14,3%) nos flancos durante o mesmo ato cirúrgico.

Cinco pacientes desenvolveram doença em mama e abdome, embora três (60%) tenham sido manipuladas também no dorso e coxa, duas (40%) na região glútea e uma (20%) na coxa. Duas pacientes desenvolveram doença em mama, abdome e nádegas, embora também tenham sido submetidas à lipoaspiração na região dorsal e uma desenvolveu doença em mama e nádega embora também tenha sido manipulada em abdome e uma doença em nádega e coxa.

Tabela 3 – Diagnóstico de infecções das pacientes por topografia

Diagnóstico	Frequência
Doença mama	7 (43,8%)
Doença mama abdome e nádegas	2 (12,5%)
Doença mama e abdome	5 (31,3%)
Doença mama e nádega	1 (6,3%)
Doença nádega coxa	1 (6,3%)
Total	16 (100,0%)

Os pacientes foram submetidos durante a evolução da doença, desde o início dos sintomas até o período de pós a alta dos medicamentos, a exames de ultrassonografia e ressonância nuclear magnética das mamas, abdome e regiões afetadas para acompanhamento terapêutico, sendo inclusive considerados exames decisivos na interrupção das medicações propostas.

As imagens mais comumente encontradas nos laudos disponíveis em prontuário são descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Imagens encontradas no Ultrassom e Ressonância Magnética durante a evolução da doença

	US	RNM
Coleção laminar	+	+
periprótese		
Edema pele	-	+
Edema subcutâneo	-	+
Captação de contraste	-	+
Coleção intramuscular	-	+
Nódulo captante	-	+
Nódulo não captante	+	+
Seroma	+	-
Coleção	+	-
Área hipoeecóica	+	-

+ presente; - ausente

O tratamento dos pacientes só foi iniciado no PCT/HUCAM após confirmação diagnóstica com cultura e identificação do *M. abscessus* e análise da MIC. Três esquemas distintos foram utilizados no tratamento das pacientes:

Esquema I – amicacina dose única diária intravenosa associada à claritromicina 500mg por via oral 2 vezes ao dia.

Esquema II - amicacina dose única 3 vezes por semana intravenosa associada à claritromicina 500mg por via oral 2 vezes ao dia.

Esquema III - claritromicina 500mg por via oral 2 vezes ao dia exclusivamente.

Os parâmetros utilizados para definir o esquema terapêutico indicado, foram a evolução clínica dos pacientes associada aos exames complementares de imagem: ultrassom e ressonância nuclear magnética. Outro fator definidor da terapêutica foi a presença de efeitos adversos aos medicamentos que impediam a manutenção da medicação ou determinavam a redução da dose da medicação recomendada, especialmente a amicacina.

O tempo médio de início do tratamento, tempo entre a realização do procedimento e o início do esquema antimicrobiano em nosso estudo foi de 36 a 302 dias, média de 133,31 dias (DP 65,14) e mediana de 137 dias (DIQ 89,5).

O esquema I foi o proposto para iniciar o tratamento em todos os pacientes; o tempo de uso variou de 17 dias a 319 dias, média de 78 dias (DP 76,99) e mediana de 52 dias (DIQ 67,5).

Dos 16 pacientes, 15 pacientes utilizaram o esquema II, e o tempo de utilização variou de 14 a 225 dias com média de 111,66 dias (DP 67,98) dias, a mediana foi de 112 dias (DIQ 135).

Dos 16 pacientes seis pacientes utilizaram o esquema III. O tempo de uso variou de no mínimo seis dias até 101 dias, com média de 45,62 dias (DP 38,25) e mediana de 27 dias (DIQ 64).

O tempo total de tratamento variou de 167 a 368 dias, com média de 232 (DP 54,09), mediana de 224 (DIQ 73) (**Tabela 2**).

Três pacientes necessitaram retornar ao esquema I após ter usado o esquema II por piora clínica (**Paciente 6- Figura 2f; Paciente12 - Figura 2m e Paciente15 - Figura 2p**). Uma paciente precisou voltar a usar o esquema II após ter usado o esquema III por apresentar piora clínica (**Paciente 3.-figura 1c(a e b)**).

Somente uma paciente (**Paciente10 - Figura 2j**) usou apenas o esquema I em todo o tratamento, embora essa paciente estivesse assintomática no momento da alta da medicação. Após 109 dias do término do tratamento essa paciente apresentou aparecimento de novas coleções. Essa paciente, no entanto, se destacou por ser a paciente com o menor tempo total de tratamento.

Uma das pacientes analisadas (**Paciente 5- Figura 2e(a e b)**) apresentou recidiva após 73 dias do término do tratamento. Foi necessário a internação e o uso de um quarto esquema de tratamento (Esquema IV- Imipenem, amicacina e claritromicina).

Uma paciente (**Paciente 16- Figura 2q**) fez uso, no início do tratamento, de amicacina, imipenem e claritromicina, e essa paciente continuou o tratamento em outro estado.

Uma paciente (**paciente 15- Figura 2p**) fez uso de outras medicações: levofloxacina e linezolida enquanto estava nos EUA.

Um dado importante no tratamento das pacientes foi a retirada da prótese implantada, medida que foi implementada em 14 pacientes, sendo a prótese retirada no intervalo de 9 dias até 102 dias após a cirurgia, com média de 50,5 dias (DP 28,13) e mediana de 50 dias (DIQ 35). A retirada da prótese contribuiu positivamente na evolução clínica das pacientes.

É importante ressaltar que a evolução das pacientes não obedeceu a um padrão.

Duas (14,2%) das 14 pacientes (**paciente 1- Figura, 2a e paciente 3- Figura 2c (a e b)**) no momento do início do tratamento se encontravam assintomáticas. Essas pacientes evoluíram com aparecimento de novas lesões após início do tratamento, sendo ainda descrito aparecimento de nódulos e fístulas em uma delas (**paciente 3- Figura 2c (a e b)**). No 6º mês de tratamento essa paciente evoluiu com o aparecimento de novo nódulo, que foi puncionado e enviado para cultura, que evidenciou o crescimento de *M. abscessus*, sendo necessário retornar ao esquema II após ter iniciado o esquema III de tratamento.

Somente três (18,75%) pacientes evoluíram com melhora completa dos sintomas após início do tratamento, (**paciente 2- Figura 2b; paciente 4- Figura 2d; paciente 9, Figura 2i**). Uma paciente (**paciente 4- Figura 2d**) apresentou novas lesões em vigência do tratamento, e apenas duas pacientes (**paciente 2- Figura 2b e paciente 9, Figura 2i**) evoluíram sem aparecimento de novas lesões.

Dez (62,5%) pacientes (**paciente 5 a 15- figuras 2e a 2p**) evoluíram com aparecimento de novas lesões durante o tratamento e mesmo após o término do tratamento foram observadas novas lesões.

O aparecimento de novas lesões durante o tratamento ocorreu em 14 (87,5%) das 16 pacientes. Os sinais e sintomas observados após início do tratamento e que mantiveram ao longo do tratamento foram: nódulos em 13 (81,3%), dor local em sete (43,8%) pacientes, drenagem espontânea de secreção em oito (50%), drenagem de secreção purulenta em uma (6,3%), aparecimento de massa em cinco (31,3%), aparecimento de novas coleções e edema em três (18,8%), dificuldade de cicatrização, lesões com crosta e fístula em duas (12,5%) e úlcera com drenagem de secreção purulenta, celulite, abscesso, linfonomegalia em uma (6,3%) paciente.

Dos 16 pacientes seis (37,5%) apresentaram alterações na ressonância nuclear magnética durante o tratamento: as lesões incluíram captação de contraste, presença de coleção, edema de pele e subcutâneo, coleção intramuscular, inflamação e presença de nódulo.

Uma paciente (**paciente 13- Figura 2n**) apresentou somente alteração na ressonância nuclear magnética (RNM) sem sinais clínicos de infecção. A paciente queixava de dor, porém ao exame físico não se observava lesões.

Durante a evolução do tratamento foram observados efeitos adversos relacionados às medicações. Hipoacusia, zumbido, vertigem, boca amarga, foram citados por cinco (31,3%) das 16 pacientes; síndrome vestibular periférica, colite pseudomembranosa, flebite foi relatado por uma (6,25%); tontura, cefaléia e diarreia foram relatadas por quatro (25%) pacientes, inclusive uma (6,25%) apresentou quadro de colite pseudomembranosa. Dor epigástrica e artralgia foram citadas por duas (12,5%) pacientes; astenia, náuseas e vômitos foram citados por três (18,75%); sonolência, alopecia, mialgia foram relatadas por uma (6,25%) paciente. As pacientes realizaram, durante o período do tratamento, exames otológicos a audiometria, que detectou diminuição da acuidade auditiva em três (18,8%) das pacientes.

Alguns efeitos adversos motivaram a modificação do esquema terapêutico dos pacientes: hipoacusia (**paciente 3-Figura 2c(a e b)**), vômitos (**paciente 5-Figura 1e (a e b)**), síndrome vestibular periférica (**paciente 6-Figura 2f**), alteração na audiometria (**paciente 8-Figura 2h**), flebite (**paciente 9-Figura 2i**), tontura zumbido e alteração equilíbrio (**paciente 11- Figura 2l**).

Os dados avaliados compreenderam um período de observação dos pacientes que variou de 210 dias a 925 dias, sendo a média 426,56 dias, DP (165,69) e a mediana 414.

FIGURA 1. DADOS EVOLUTIVOS DAS PACIENTES NA LINHA DO TEMPO, DADOS SIGNIFICATIVOS DO TRATAMENTO, SINAIS E SINTOMAS E EXAMES DE IMAGEM.

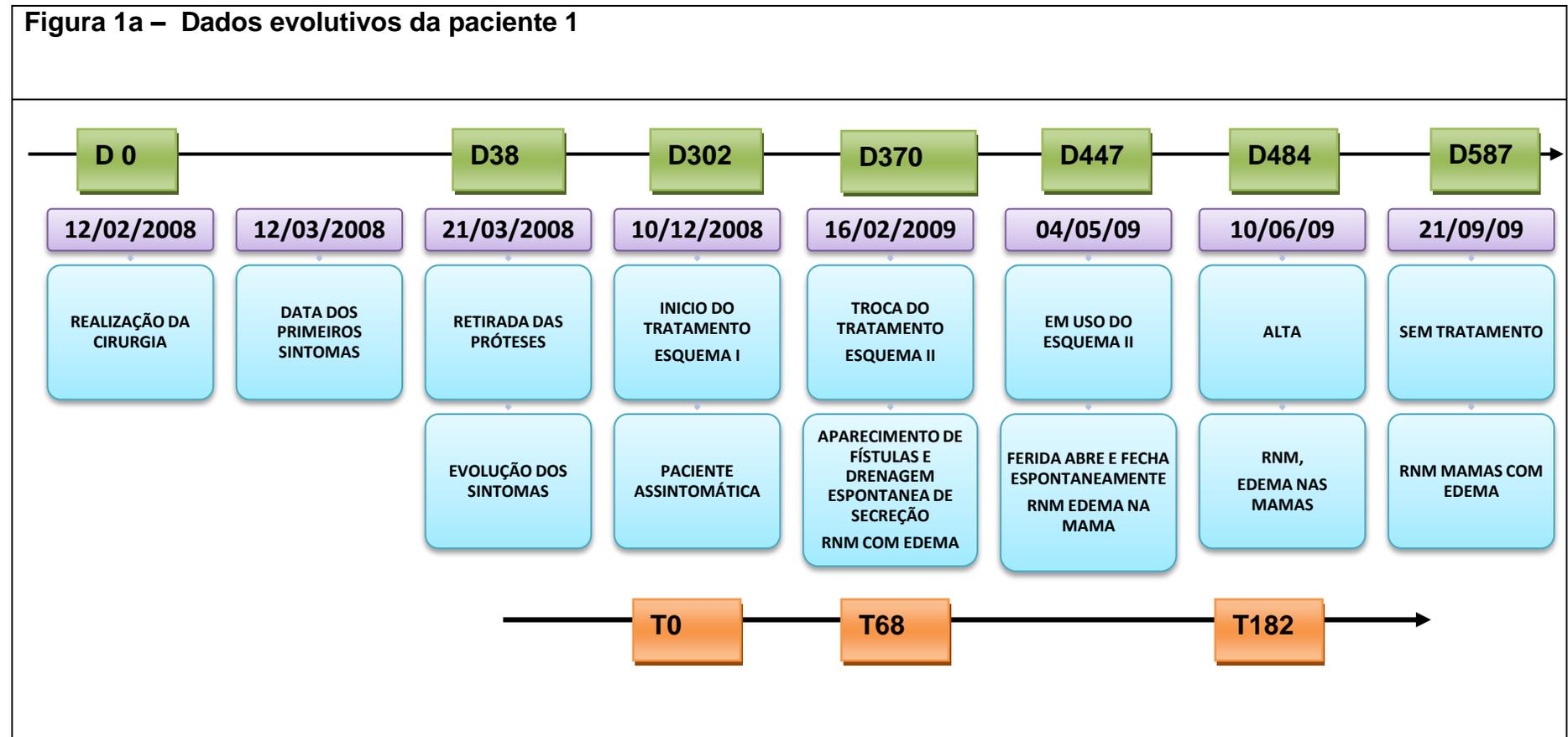


Figura 2b – Dados evolutivos da paciente 2

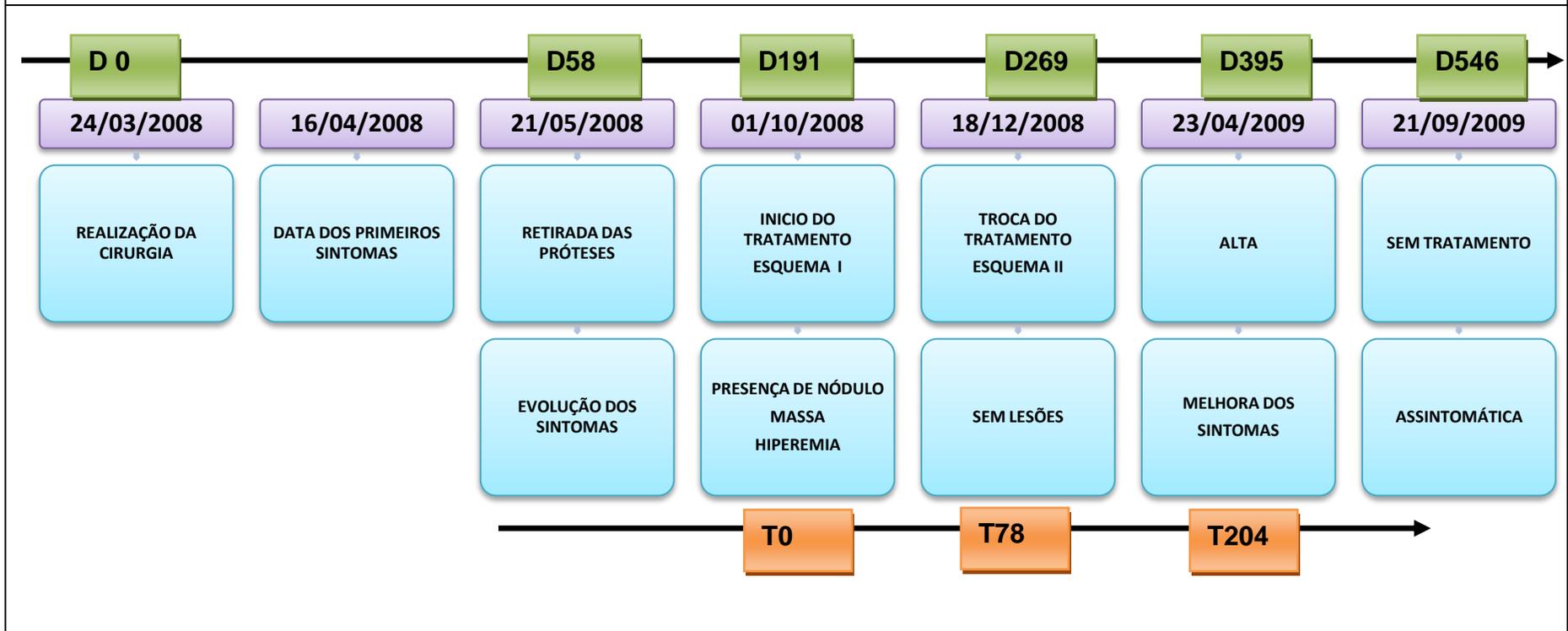
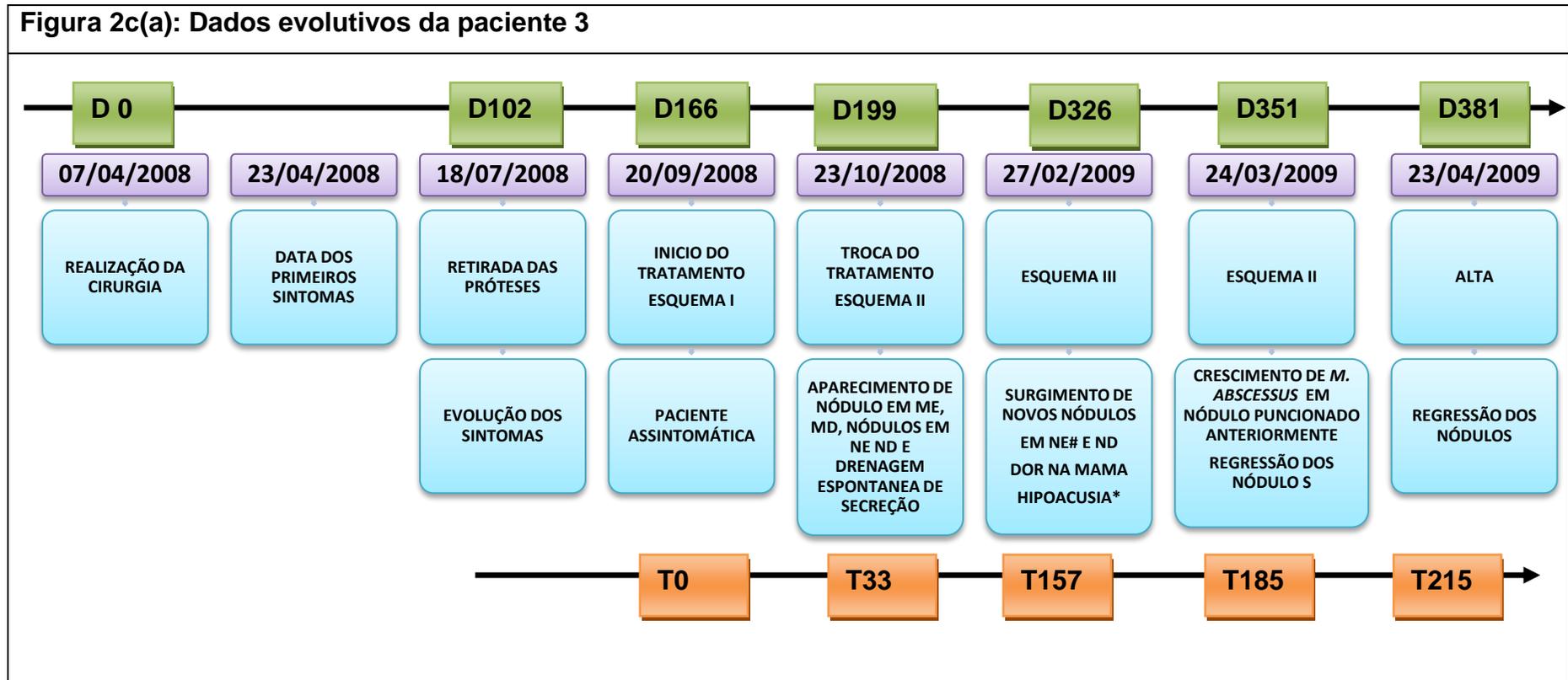


Figura 2c(a): Dados evolutivos da paciente 3



- O Nódulo foi puncionado e enviado material para cultura * - A retirada do esquema foi relacionado ao efeito adverso

Figura 2c(b): Dados evolutivos da paciente 3 (Continuação)

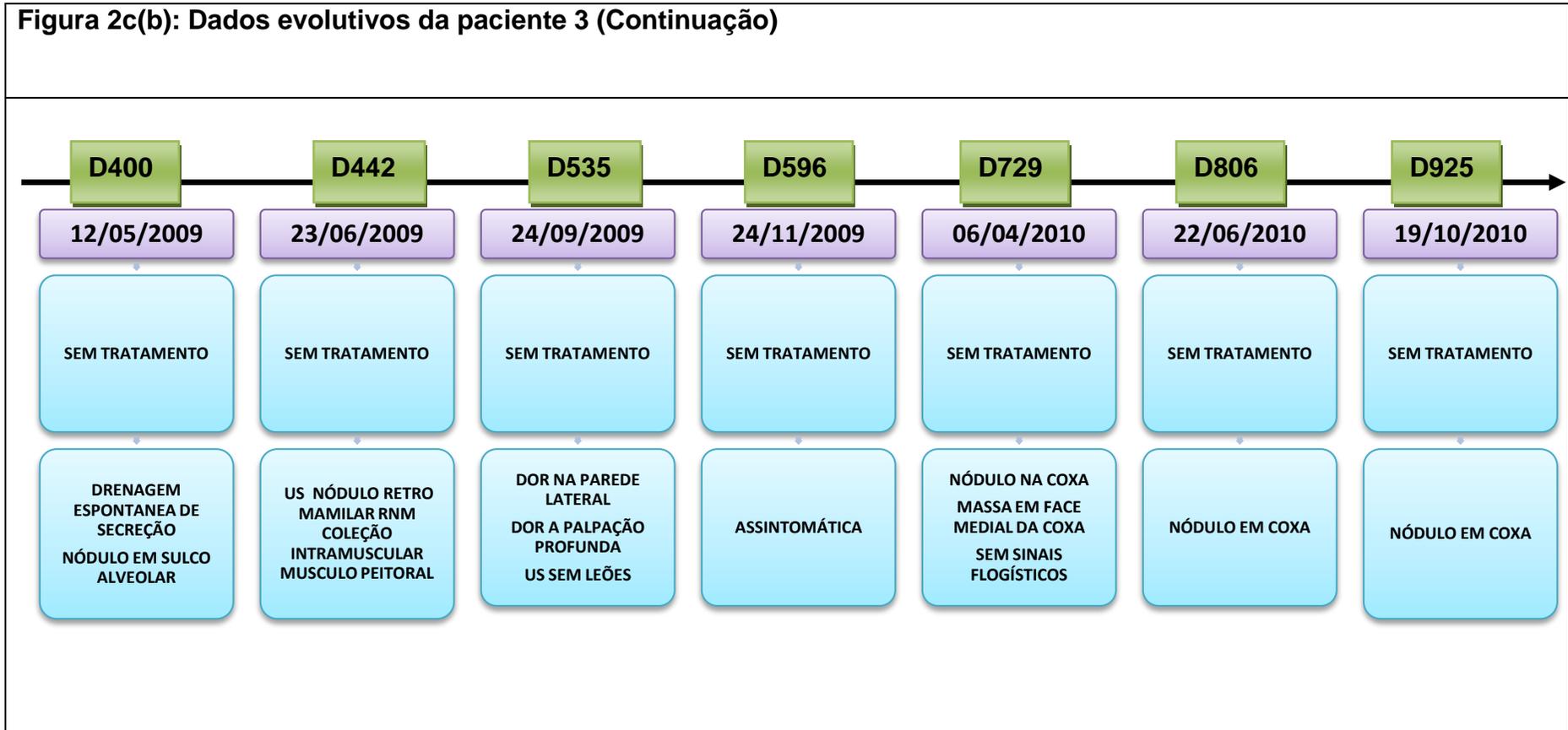


Figura 2d – Dados evolutivos da paciente 4

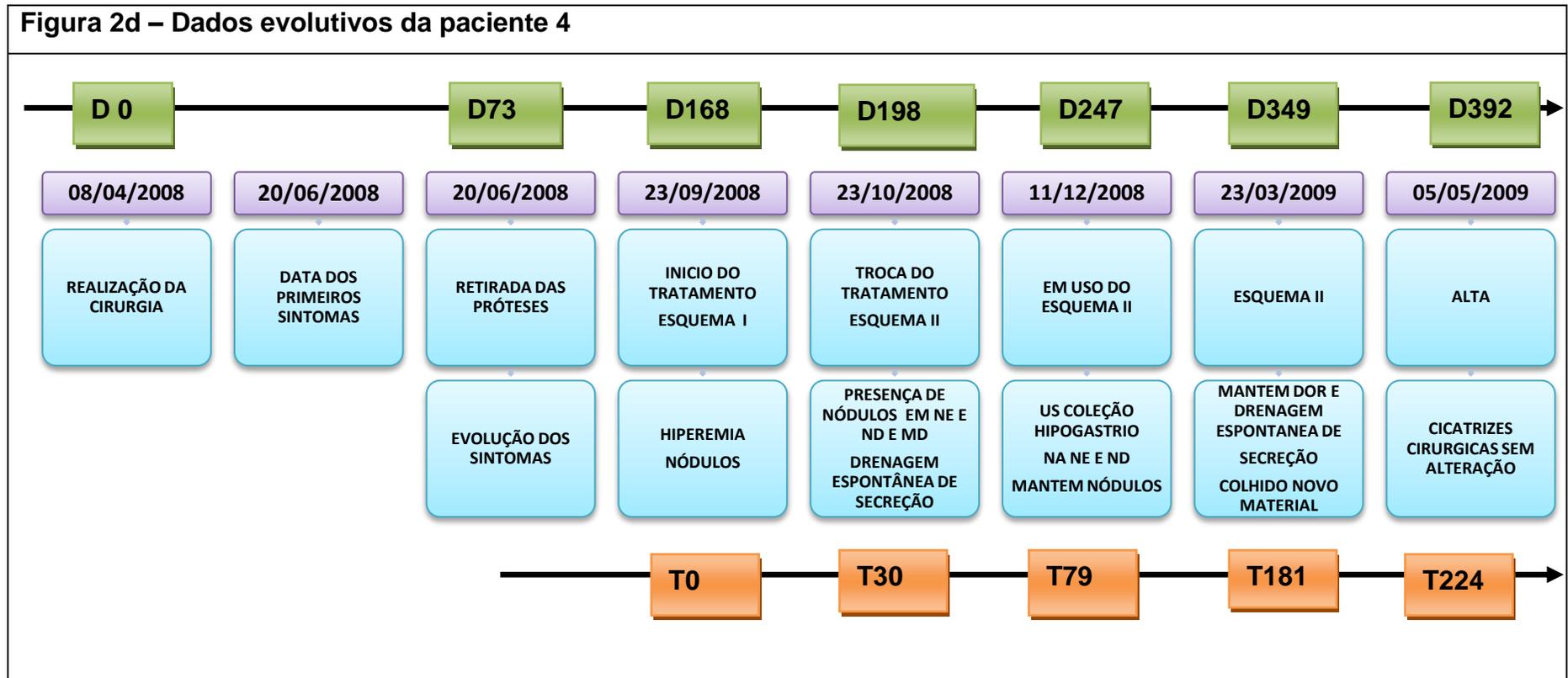
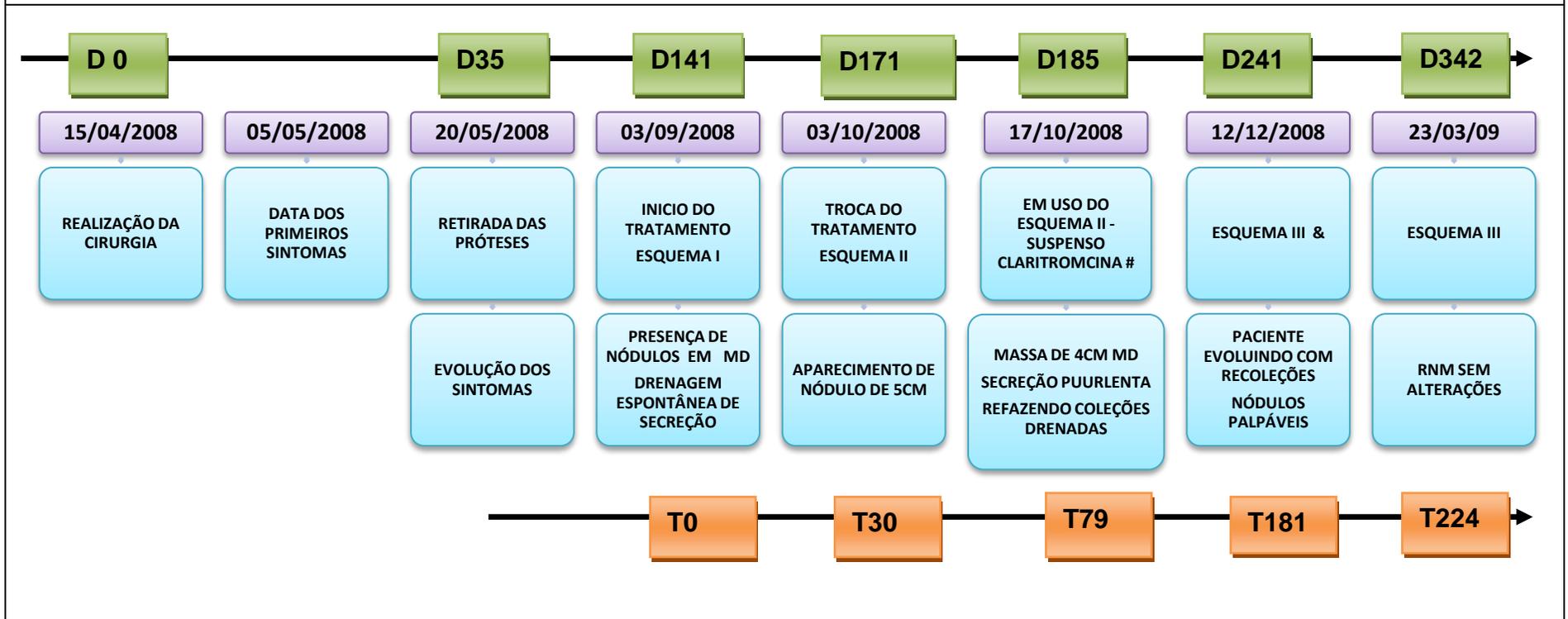


Figura 2e(a) - Dados evolutivos da paciente 5



Paciente apresentou vômitos; & Paciente evoluindo com alteração em audiometria

Figura 2e(b)- Dados evolutivos da paciente 5 (Continuação)

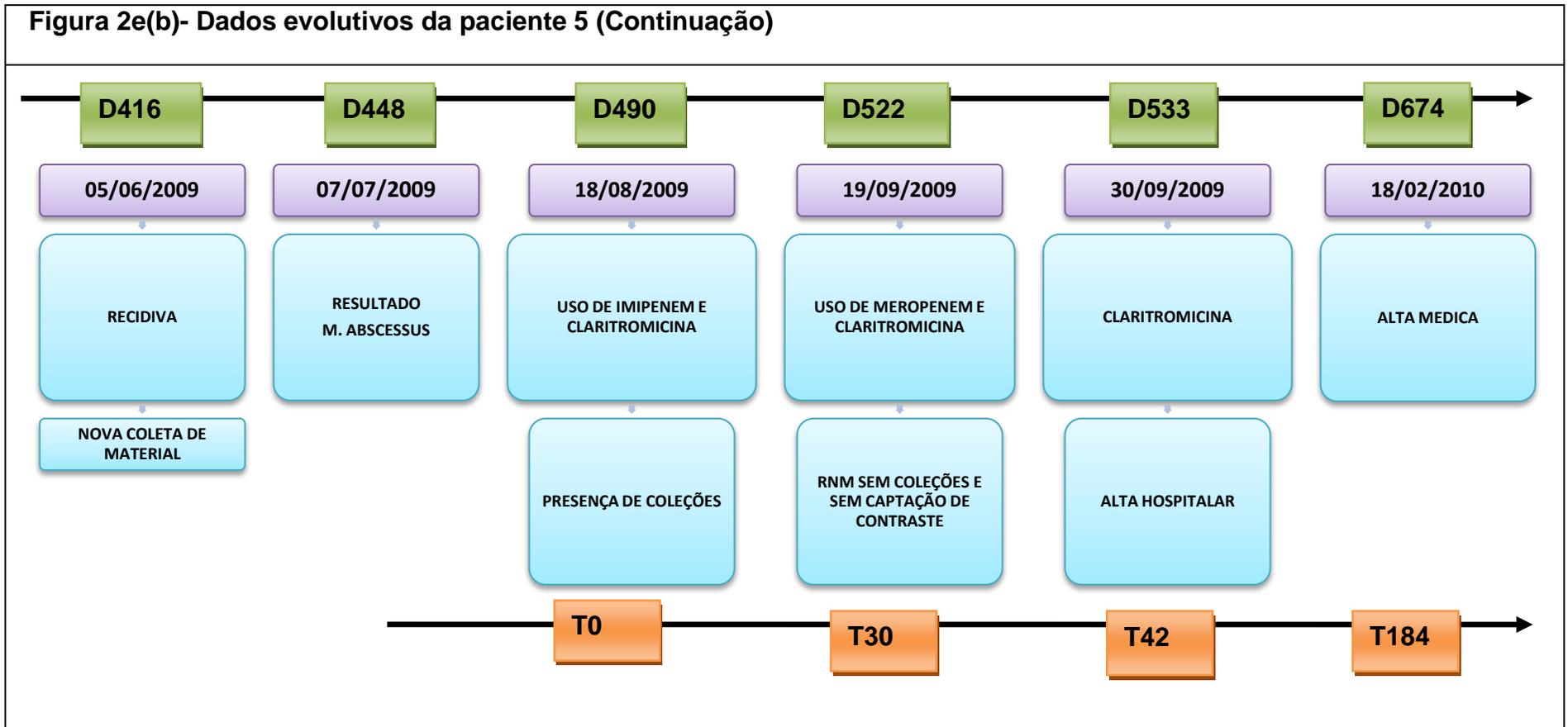
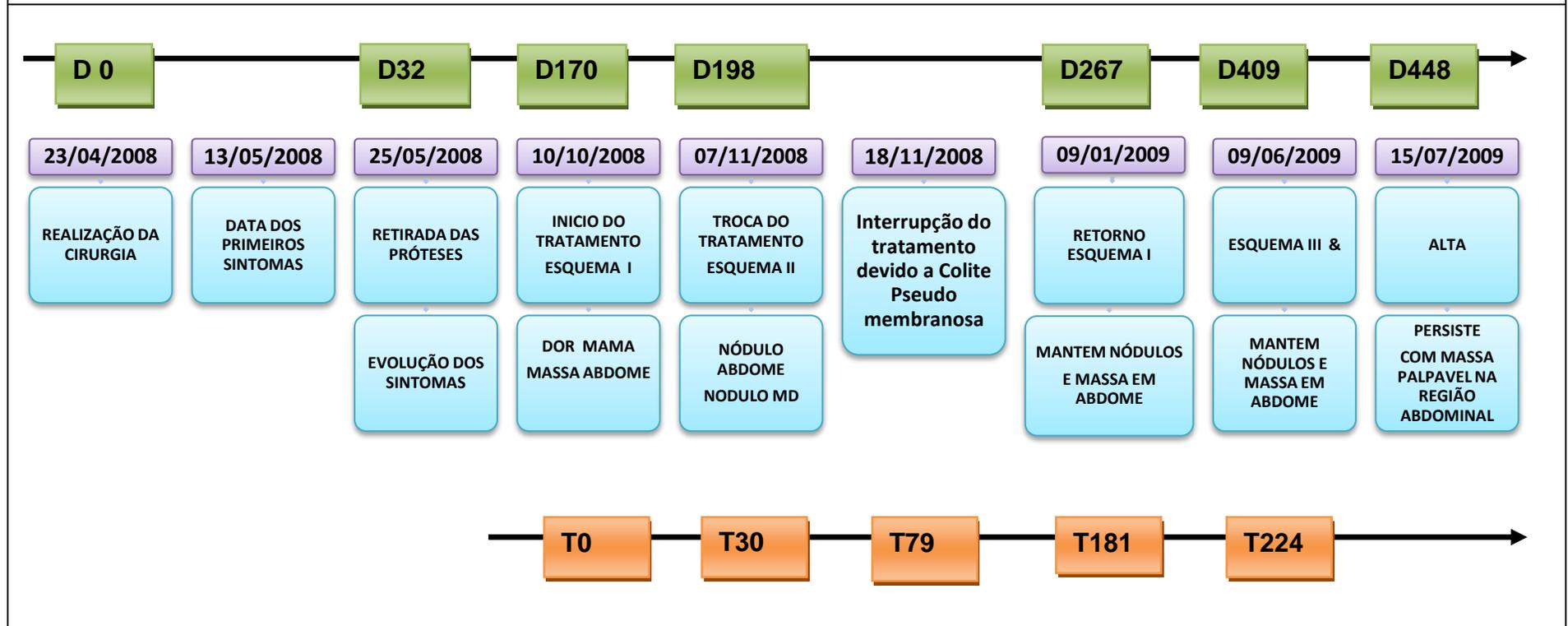


Figura 2f - Dados evolutivos da paciente 6



& Paciente evoluindo com síndrome vestibular periférica

Figura 2g - Dados evolutivos da paciente 7

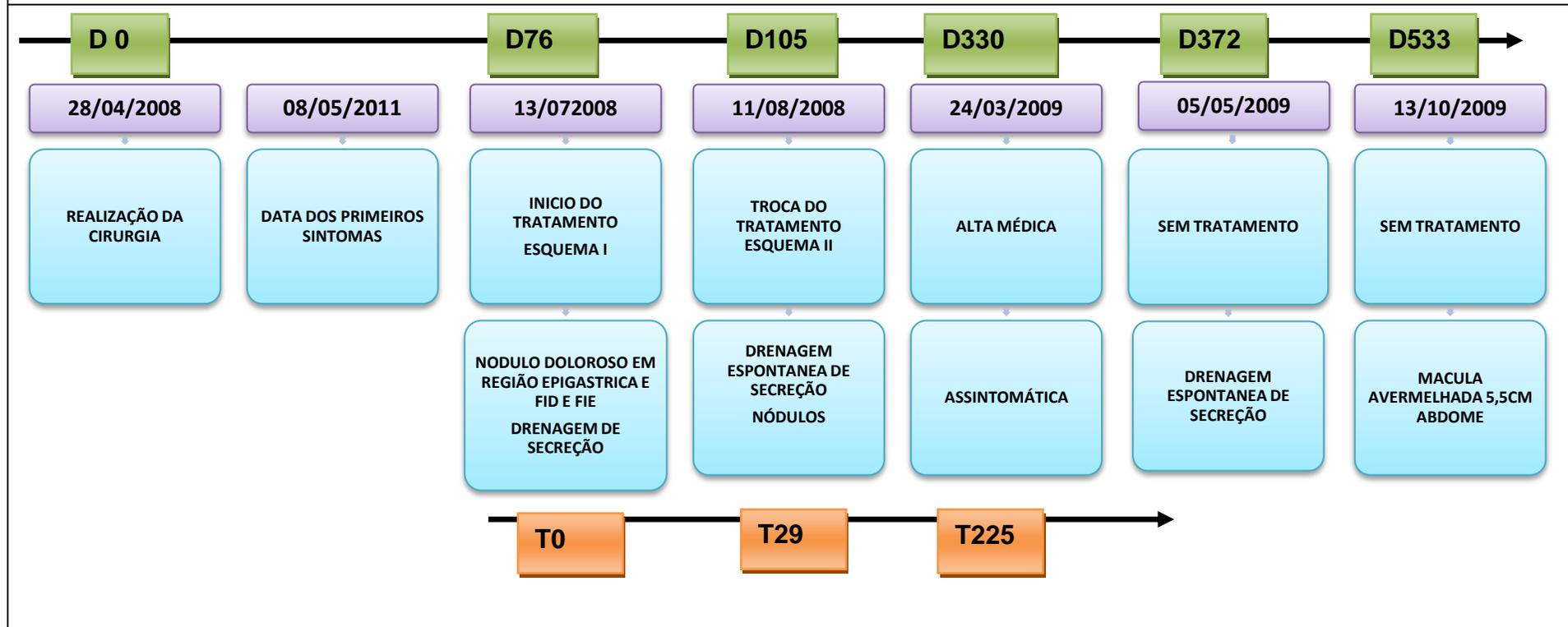
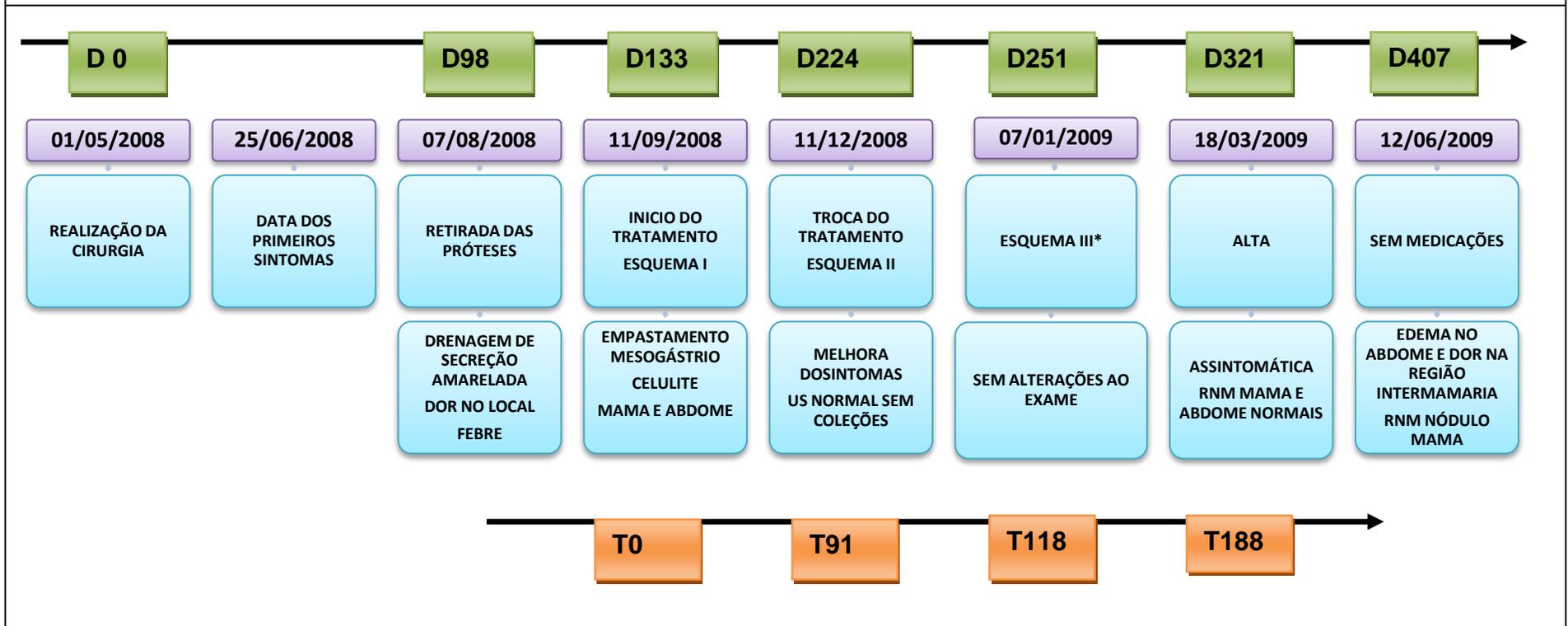
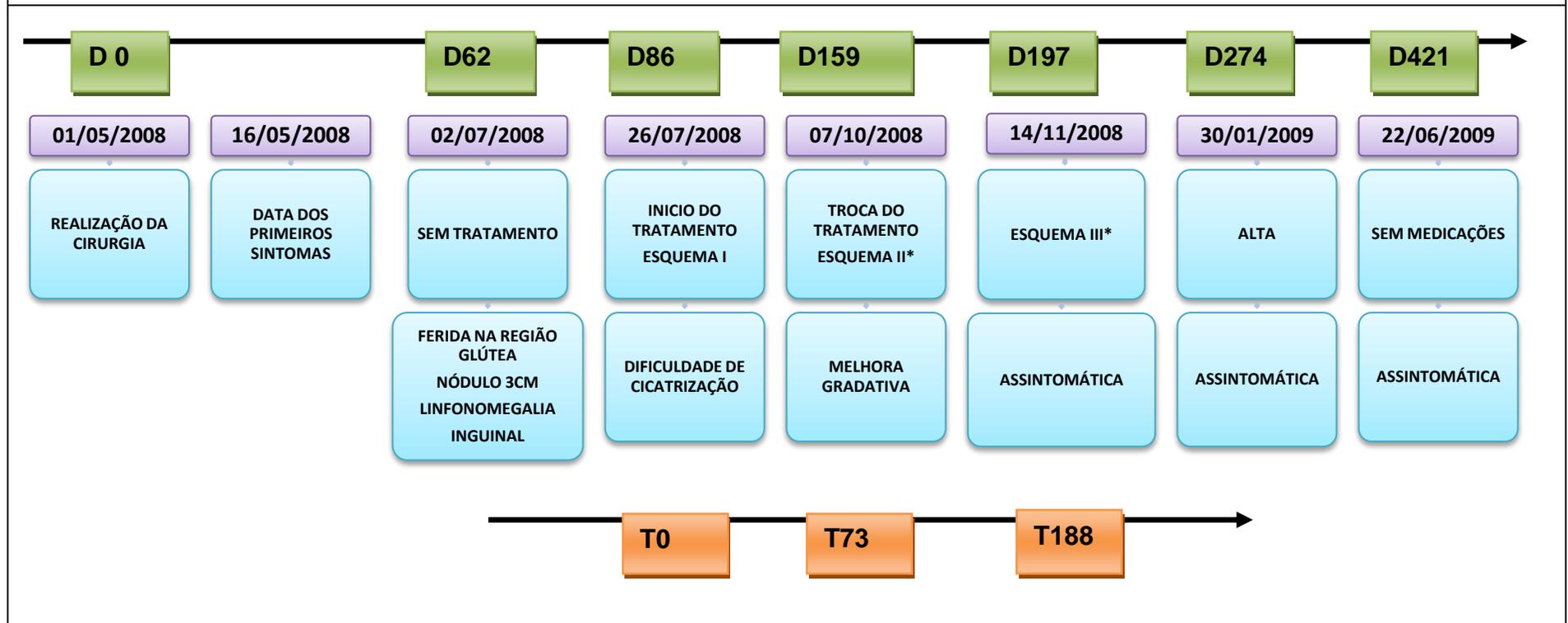


Figura 2h - Dados evolutivos da paciente 8



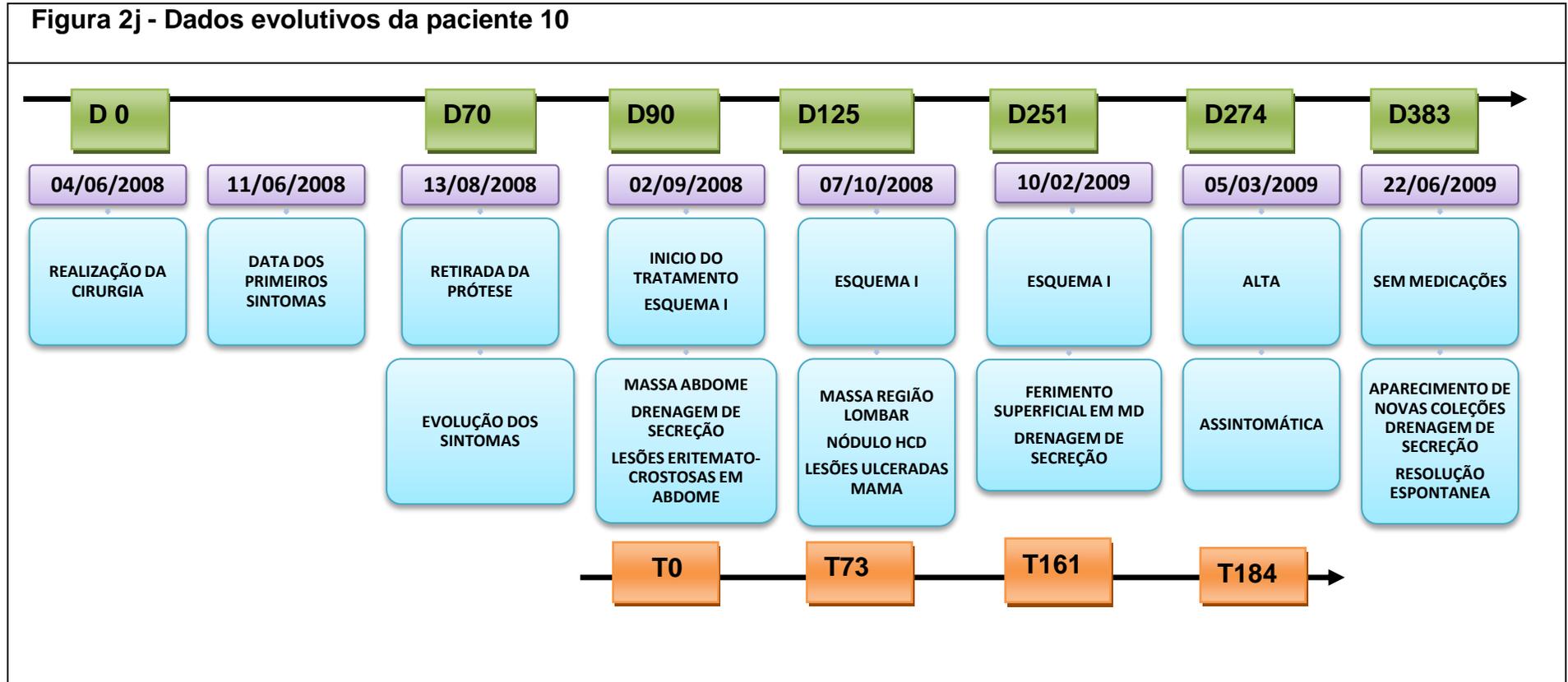
* alteração na audiometria: perda auditiva bilateral

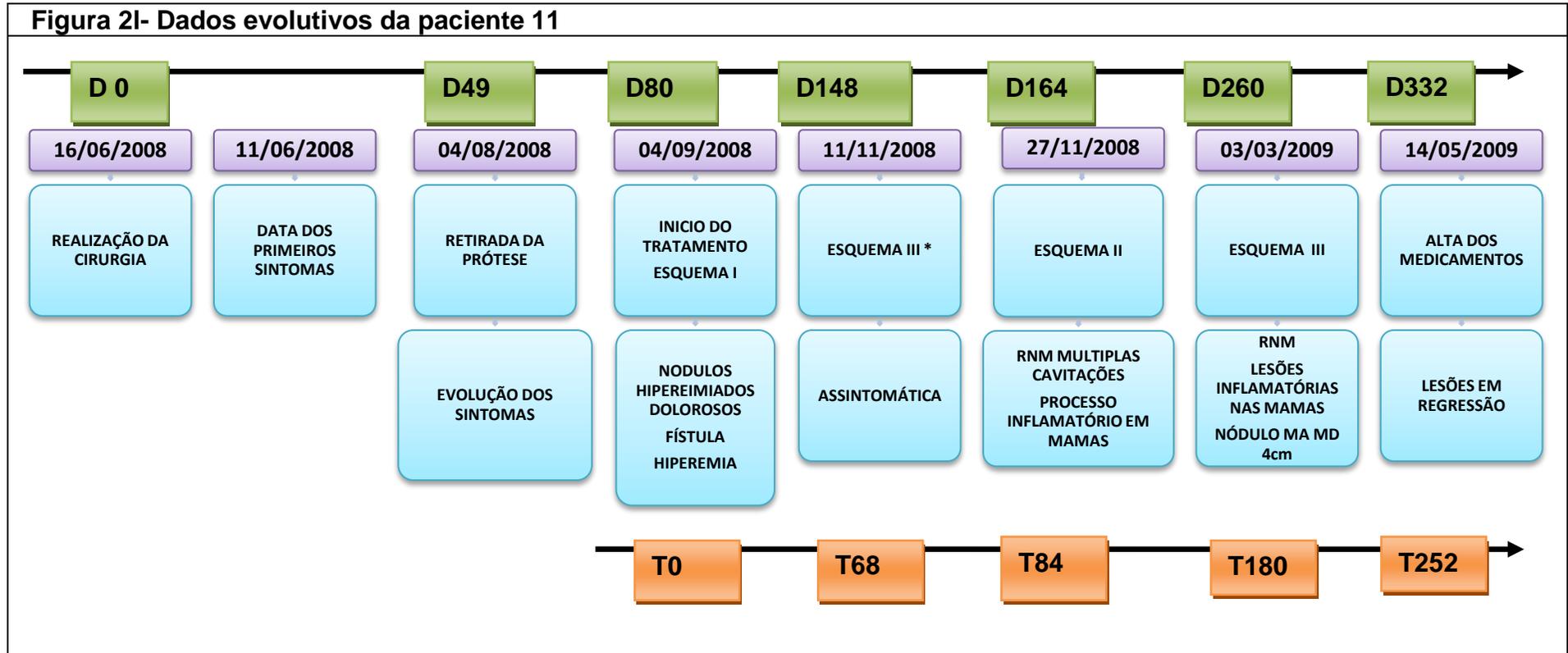
Figura 2i- Dados evolutivos da paciente 9



* queixa de flebite

Figura 2j - Dados evolutivos da paciente 10





*Alterações de equilíbrio - tontura e zumbido

Figura 2m- Dados evolutivos da paciente 12

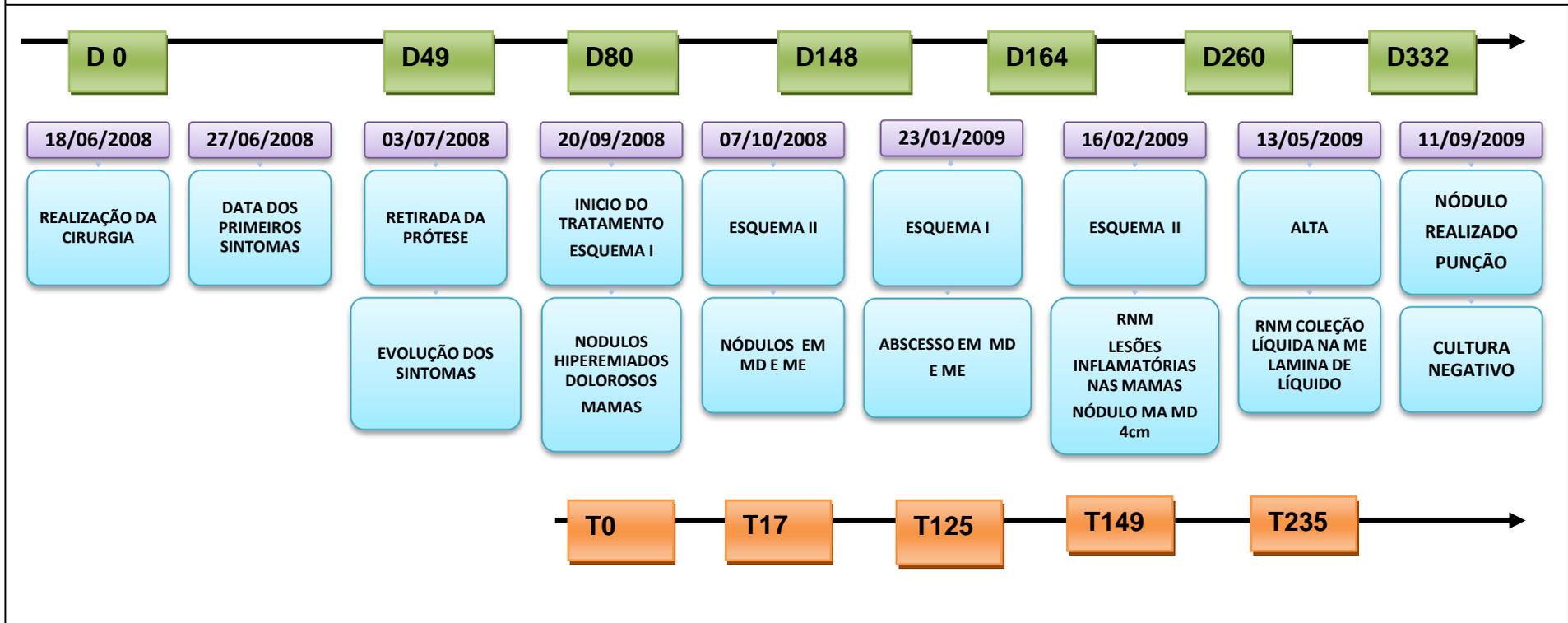


Figura 2n- Dados evolutivos da paciente 13

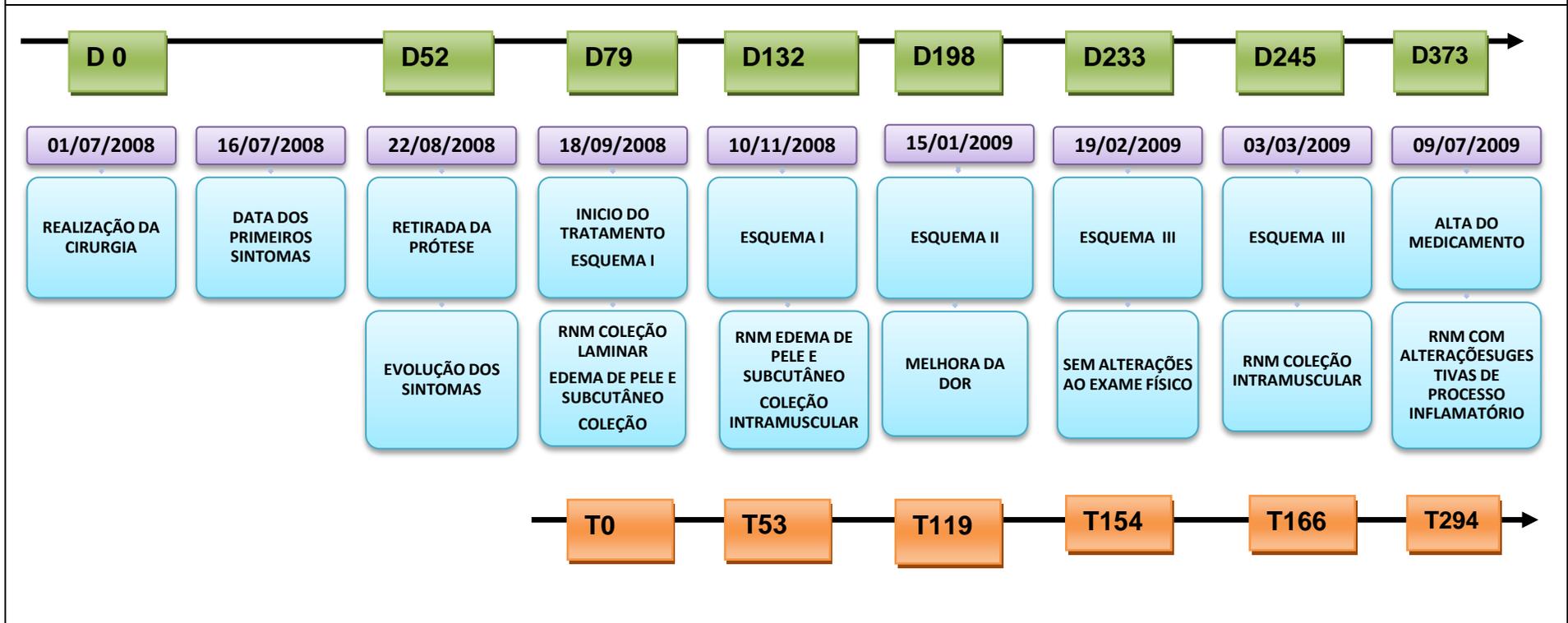
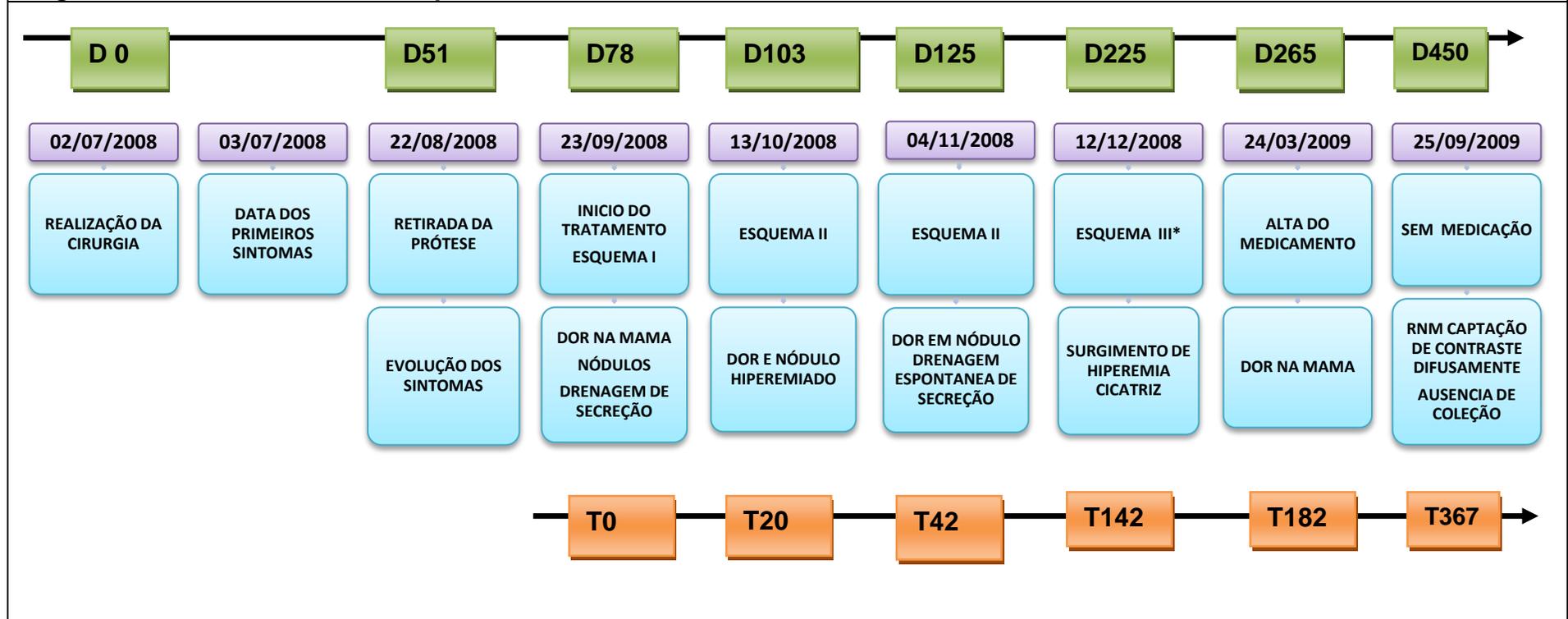
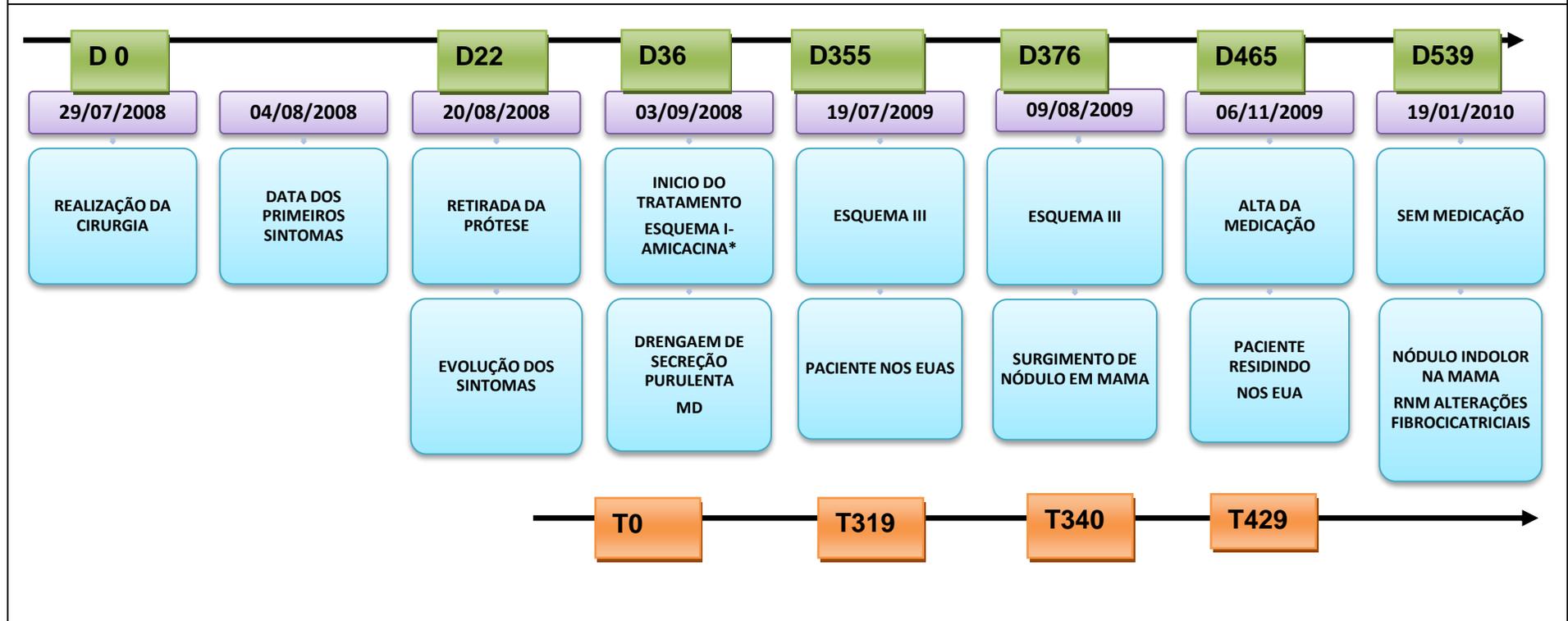


Figura 2o - Dados evolutivos da paciente 14



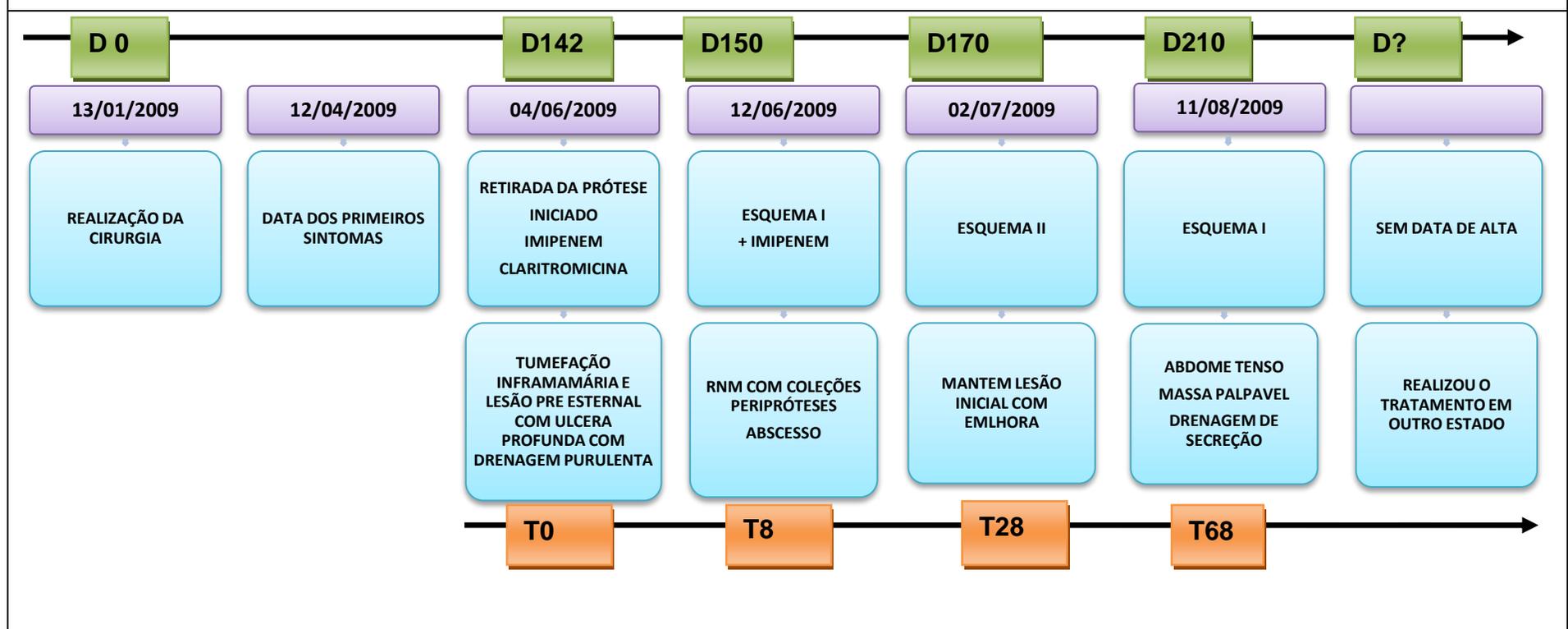
D - dia de evolução da doença desde a data da cirurgia; T - dia de tratamento da doença;* Paciente com queixa de zumbido há 2 semanas.

Figura 2p - Dados evolutivos da paciente 15



*Paciente mudou-se para os EUA e fez uso de vários medicamentos: linezolida por 3 meses, levofloxacina por 3 meses.

Figura 2q- Dados evolutivos da paciente 16



D - dia de evolução da doença desde a data da cirurgia;

T - dia de tratamento da doença;

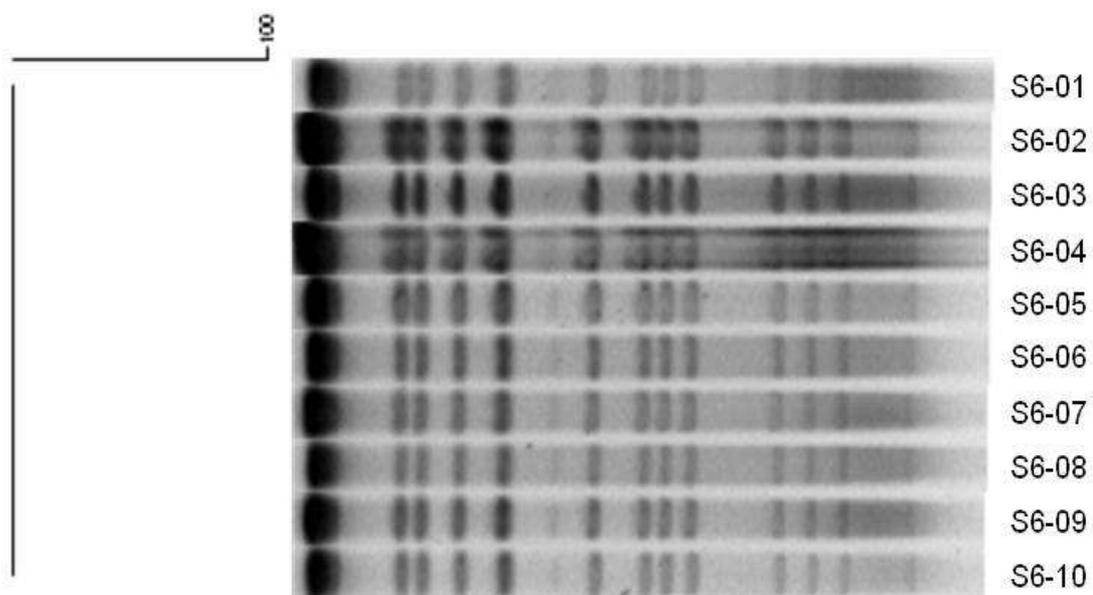


Figura 3 – Análise genotípica (PFGE) de 10 isolados de *M. abscessus* obtidos de pele e de partes moles de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos estéticos.

Tabela 5: Concentrações inibitórias mínimas dos antimicrobianos testados frente aos isolados de *M. abscessus*.

ANTIMICROBIANOS	MIC ₉₀ (µg/mL)	
	Isolado	
	S6-01 a S6-10	<i>M. abscessus</i> CIP 104536
Amicacina	4	16
Cefoxitina	32	64
Cicloserina	>256	>256
Ciprofloxacina	32	16
Claritromicina	>4	>4
Doxiciclina	>32	>32
Etambutol	32	32
Gatifloxacina	16	8
Levofloxacina	32	32
Linezolida	32	32
Minociclina	>32	>32
Moxifloxacina	16	16
Sulfametoxazol	>128	>128
Tigeciclina	0,25	0,25
Tobramicina	8	32

6. DISCUSSÃO

O Brasil é um dos países campeões em cirurgia plástica, de acordo com a reportagem de Outubro de 2009:

Conhecido como um dos países que mais realizam cirurgias plásticas no mundo, o Brasil registrou 1252 cirurgias estéticas por dia entre setembro de 2007 a agosto de 2008. Ou seja, foram 547 mil cirurgias deste tipo no período. Somadas aos procedimentos reparadores – normalmente feitos em pacientes com uma grave doença ou vítima de violência – 629 mil operações. Os dados são de uma pesquisa da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), encomendada ao instituto Datafolha e divulgada ontem. Em 2004, segundo outra pesquisa da sociedade, foram 627 mil cirurgias ao total. O levantamento revela também que, pela primeira vez, os implantes de silicone (96 mil) ultrapassaram as lipoaspirações (91 mil), até então a preferida dos brasileiros. As mulheres foram as que mais procuraram os procedimentos estéticos: 402 mil, contra 52 mil dos homens (O ESTADO DE SÃO PAULO, 2009)

Um surto de infecção pós cirurgia plástica no Brasil deve ser atentamente estudado, visto que a magnitude do problema pode assumir graves proporções. Do ponto de vista médico, o conhecimento da apresentação clínica, da evolução e do tratamento das infecções por MCR, especialmente o *M. abscessus*, é imperioso para detectar precocemente a infecção e intervir de forma adequada, tanto do ponto de vista cirúrgico, quanto farmacológico, proporcionando o controle da doença minimizando assim os danos e efeitos adversos.

No presente estudo, analisamos a evolução clínica correlacionando com as intervenções terapêuticas propostas em 16 pacientes com infecção monoclonal por *M. abscessus* pós cirúrgica conforme demonstrado pela técnica de PFGE.

Este estudo é uma das maiores casuísticas já estudadas, causada por este microorganismo. Um surto de infecção por *M. abscessus* envolvendo 20 pacientes que realizaram procedimentos estéticos em São Domingo na República Dominicana, foi publicado, porém neste surto apenas 19 pacientes foram entrevistadas e somente

8 pacientes foram confirmados com cultura. O estudo portanto, analisou apenas 8 pacientes (FURUYA, 2008).

Todas as pacientes de nosso estudo são compreendidas no gênero feminino, visto que habitualmente as mulheres são as que mais procuram por esses procedimentos, representando a maioria dos pacientes que se submetem às cirurgias estéticas. Pesquisa encomendada pela SBCP ao Instituto Data Folha e publicada no jornal Estado de São Paulo mostra que 88% desses pacientes são mulheres. As faixas etárias mais freqüentes estão entre os 19 a 35 anos representando 38% das pacientes e entre 36 a 50 anos representando 34% das pacientes.

No nosso estudo a faixa etária das pacientes correspondeu a essa estatística. Os procedimentos mais procurados são: lipoplastia, implante de prótese mamária e abdominoplastia, que correspondem aos procedimentos mais frequentes. Em nosso estudo a lipoplastia foi o procedimento mais comum. Os dados mais recentes da SBCP revelam que os implantes de prótese de mama têm superado a lipoplastia, representando 33% dos procedimentos estéticos realizados, enquanto a lipoplastia representa 20%, seguido da abdominoplastia 9% (<http://www2.cirurgiaplastica.org.br/index.php>).

As pacientes estudadas não apresentavam comorbidades nem fatores de imunossupressão documentados. Apenas uma paciente era portadora de talassemia. A relação entre *M. abscessus* e imunossupressão é conhecida nas infecções pulmonares associadas à fibrose cística e nas infecções disseminadas em pacientes em uso de imunossupressores, mas não foi relatada em infecções de pele e partes moles (PETRINNI, 2006). Em nosso estudo não encontramos dados que pudessem associar a imunossupressão com o aparecimento das infecções ou com a evolução desfavorável das mesmas. A única paciente com comorbidade confirmada evoluiu sem recidivas e foi uma das pacientes com controle da infecção progressiva, sem aparecimentos de novas lesões (**paciente 2-Figura 2b**).

Um estudo realizado na Coréia analisou 109 pacientes com infecção de partes moles por *M. abscessus* pós acupuntura. Nesse estudo foram encontrados

11(10%) pacientes com comorbidades como diabetes, doenças malignas, doença renal crônica, porém não foi considerada estatisticamente significativa a presença de comorbidade como fator de risco para infecção comparada ao grupo controle (KOH, 2009).

A presença de sintomas constitucionais como febre, adinamia, hiporexia foram incomuns nas pacientes. Os estudos mostram que os sintomas constitucionais são infrequentes. De fato, a maioria dos estudos sobre infecções de partes moles por *M. abscessus* relata a ausência de sintomas constitucionais (CHADHA, 1998; SONG, 2006; BATES, 2009; PASTICCI, 2009; WONGKITISOPHON, 2011). No surto de São Domingo somente 3 pacientes apresentaram febre, fraqueza, emagrecimento e sudorese (FURUYA, 2008).

O tempo médio de aparecimento dos primeiros sintomas, em nosso estudo, foi de 19,7 dias (faixa de 1 a 73 dias). Dois estudos de infecções pós procedimentos cirúrgicos mostraram dados discordantes, O primeiro em pacientes pediátricos, o tempo médio foi de 20,2 dias (faixa de 10 a 40 dias) (CHADHA, 1998), enquanto o outro em pacientes femininas submetidas a procedimentos cirúrgicos estéticos, a média de 42 dias (faixa de 14 a 126 dias) (FURUYA, 2007). Embora o segundo estudo apresente tempo médio maior, as características das pacientes se assemelham com as características das pacientes do nosso estudo.

Outras infecções de pele e partes moles por *M.abscessus*, não relacionadas à cirurgia, mostram tempo de aparecimento das lesões que variam de 10 a 114 dias (MILLER, 1996); 7 semanas (BATES, 2009); 2 a 16 semanas (APPELGRENN, 2008); 72 horas (PASTICCI, 2009); 1 a 3 semanas (GUTIERREZ, 2009); 2 semanas (WONGKITISOPHON, 2011). A justificativa para essa variação de tempo entre o momento da ruptura da integridade da pele e o aparecimento dos sintomas iniciais, deve-se supostamente ao tamanho do inóculo, a profundidade do tecido atingido e a resposta imune do hospedeiro. Como a maioria dos estudos são retrospectivos e não conseguem reproduzir o momento da inoculação, esta resposta é difícil de ser alcançada.

Os sintomas mais encontrados no início da infecção foram dor no local da cirurgia, edema, hiperemia e drenagem espontânea de secreção. No estudo de Furuya (2008) os sintomas encontrados foram diferentes. Nesse, as pacientes já apresentavam sinais e sintomas locais visíveis no momento inicial do atendimento com presença de nódulos. Isso se explica, talvez, pelo atraso no atendimento inicial que ocorreu entre 7 e 56 dias. As pacientes do nosso estudo foram submetidas à intervenções cirúrgicas iniciais mais próximas do aparecimento dos primeiros sintomas. Outras lesões já descritas foram abscessos (MILLER, 1996); nódulos eritematosos com tendência a flutuação e drenagem (APPELGREN, 2008); lesões nodulares e abscessos cutâneos (VILLANUEVA, 1996); eritema, edema e drenagem purulenta de secreção (CHADHA, 1998); eritema, edema, nódulos, massa, úlcera, drenagem de secreção (FURUYA, 2009).

Um grande surto de infecção de partes moles pós cirúrgica descrito por Duarte (2009), envolvendo principalmente cirurgias videolaparoscópicas, descreveu como principais sintomas: lesões cutâneas (únicas ou múltiplas), feridas com drenagem serosa, sanguinolenta ou purulenta (61,1%). Outros sinais clínicos observados foram eritema (25,3%), nódulos subcutâneos (23,0%), dor local (21,4%), abscessos subcutâneos (19,8%), febre (11,1%), edema (11,1%), fístulas (6,3%) e úlceras (3,9%). A mediana entre o tempo de cirurgia e o surgimento dos sinais clínicos foi de 31 dias (faixa, 2-187). Este surto no entanto foi causado por *M. massiliense*, uma MCR relacionada ao grupo *M. abscessus*.

Durante o atendimento inicial realizado pelos cirurgiões, múltiplos debridamentos e drenagens cirúrgicas foram realizadas e as próteses implantadas foram retiradas. A contribuição dessa conduta na evolução natural da doença parece ter sido significativa, inclusive duas pacientes ficaram assintomáticas, apesar da ausência de terapêutica antimicrobiana específica (**paciente 1-Figura 2a, paciente 3-Figura 1c(a) e (b)**). A literatura mostra que o debridamento cirúrgico faz parte da conduta terapêutica nesses pacientes. No estudo de Furuya (2007), todos os pacientes foram submetidos a debridamento cirúrgicos. Villanueva (1997), comparou o tratamento apenas com claritromicina ou apenas com cirurgia e a associação de claritromicina e debridamento cirúrgico, este último apresentou

sucesso em 95% dos pacientes comparado com menos de um terço nos pacientes dos outros dois grupos.

No nosso estudo observamos que os procedimentos de debridamento cirúrgico foram realizados devido à ausência de resposta aos antimicrobianos utilizados. As drenagens e extirpações das lesões fizeram parte do procedimento diagnóstico, uma vez que inicialmente é rara a suspeita de infecção por *M. abscessus*. De modo geral esta suspeita só ocorre após várias intervenções e usos de antimicrobianos, sem resposta adequada ao tratamento (PASTICCI, 2009; CHADHA, 1998; VILLANUEVA, 1997; APPELGREN, 2008). De acordo com Griffith (2007) algumas lesões cutâneas alcançam resolutividade espontaneamente ou após excisão cirúrgica, porém alguns estudos mostram a persistência da infecção por até 12 meses após o debridamento. Nós observamos que entre as pacientes do estudo somente duas pacientes ((paciente 1- Figura 2a), (paciente 3- Figura 1c(a) e (b)) estavam assintomáticas no início do tratamento, evidenciando que a melhora significativa da infecção não foi o padrão mais frequentemente observado.

As pacientes apresentaram novas lesões após o início do tratamento e após o término do tratamento. Essas lesões não foram debridadas e tiveram resolução espontânea, portanto pode-se especular que talvez o debridamento cirúrgico, importante no início da infecção, pode não ser necessário nessa fase, talvez porque não haja presença de microorganismos viáveis.

As lesões iniciais observadas no nosso estudo foram lesões com características de inflamação aguda onde dor, edema e hiperemia estiveram presentes, porém a medida que a evolução da doença ocorria as lesões se tornavam aparentemente mais crônicas, com aparecimento de nódulos e fístulas (Tabela 2). Observa-se ainda que apesar da extensão das infecções, atingindo topografias diferentes (Tabela 3), nenhuma paciente evoluiu com disseminação da infecção, a infecção por *M. abscessus* parece não ter potencial para disseminação em pacientes imunocompetentes, este dado é confirmado nos estudos relatados (CHADHA, 1998; FURUYA, 2008).

Em nosso estudo não houve um padrão de imagem observado na ultrassonografia e ressonância nuclear magnética. As pacientes do estudo de Furuya (2009) realizaram apenas tomografia computadorizada, que evidenciou um padrão descrito como coleção líquida. As pacientes do nosso estudo não realizaram tomografia computadorizada durante o período analisado. Os exames de imagem foram utilizados como parâmetro em algumas pacientes para avaliar a resposta ao tratamento, observamos porém, que os exames de imagem em seis (37,5%) pacientes (**paciente 1- Figura 1a; paciente 3-figura 1c(a e b); paciente 8-Figura 1h; paciente 12-Figura 2m; paciente 14-Figura 2o; paciente 13-figura 2n**) mantinham alterações sugestivas de processo inflamatório infeccioso apesar do fim do tratamento. Em cerca de três (**paciente 5 figura 1e (a e b); paciente 11- figura 2l, paciente 15-figura 2p**) a ressonância mostrou melhora das lesões. A literatura mostra que os exames de imagem: ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética são úteis em localizar, determinar a extensão da infecção de pele e partes moles e diagnosticar precocemente as infecções necrotizantes, com algumas limitações devido a sua baixa especificidade, apesar de alta sensibilidade. (ANAYA, 2007; STRUK, 2001).

No nosso estudo a contribuição mais importante dos exames de imagem foi a avaliação da presença da infecção e sua extensão, as imagens encontradas na RNM principalmente, não estavam de acordo com a evolução clínica. Pode-se especular que talvez as imagens apresentem uma resolução mais demorada.

Após a confirmação diagnóstica de *M. abscessus* em cultura positiva e resultados de MICs, foram iniciados claritromicina e amicacina para todas as pacientes. Os dois fármacos do esquema são considerados cada um dentro de seu grupo os mais seguros e eficazes no tratamento das infecções por *M. abscessus* de acordo com os estudos *in vitro* (WALLACE, 1991; GRIFFITHI, 2007).

Porém há poucos dados na literatura que sustentam o tratamento da infecção de pele e partes moles pelo *M. abscessus*, uma vez que a infecção por esse agente tem sido descrita com mais frequência nos últimos 15 anos. Os estudos mostram que o uso prolongado da amicacina não é bem tolerado. Os principais efeitos adversos dos aminoglicosídeos são nefrotoxicidade, que é reversível, e

ototoxicidade que é irreversível e dose acumulada dependente (ALI, 1997). Em nosso estudo os principais efeitos adversos relatados foram relacionados ao uso da amicacina, seis pacientes (**paciente 3-Figura 2c (a e b); paciente 5- Figura 2e(a e b); paciente 5-Figura 2f; paciente 8-Figura 2h; paciente 9-Figura 2i; paciente 11-Figura 2l; paciente 14-Figura 2o;**) tiveram que modificar o esquema inicial devido a efeitos adversos atribuídos à amicacina, e apenas uma paciente (**paciente 5-Figura 2f**) associação de um efeito adverso que foi atribuído a claritromicina. Uma paciente necessitou de hospitalização, porém a medicação pode ser reintroduzida após melhora dos sintomas, finalizando o tratamento com as mesmas medicações.

Apesar de todos os isolados de *M. abscessus* só apresentarem sensibilidade in vitro à amicacina e tigeciclina, sensibilidade moderada à cefoxitina e resistência à claritromicina, todas as pacientes do estudo evoluíram com a cura da doença. Furuya (2008). e Kim (2008) relataram a ocorrência de isolados clínicos de *M. abscessus* resistentes à claritromicina, embora seja amplamente conhecido que essa espécie apresenta uma uniforme sensibilidade a esse antimicrobiano (GRIFFITH, 2007).

Não foi possível devido ao número reduzido de pacientes da amostra, realizar avaliação de significado estatístico a cerca do tempo de uso do esquema I, esquema II ou esquema III e a evolução das pacientes ao longo do tempo, porém observou-se que a paciente que apresentou o menor tempo total de tratamento fez uso do esquema I durante todo o tratamento (**paciente 10- Figura 2J**). Porém, observou-se que a paciente (**paciente 14-Figura 2o**), com o maior tempo de tratamento, também fez uso do esquema I por tempo superior a todas as outras pacientes, exceto a paciente (**paciente 15- Figura 2p**) que não realizou todo o tratamento no Brasil, por ter se mudado para os EUA. Observa-se que o tempo mínimo de tratamento recomendado por Griffith (2007), de 4 meses, não foi adotado em nenhuma paciente. A resposta ao tratamento parece ser lenta e por vezes a medicação parece ter pouca influência.

Outros estudos de infecção de pele e partes moles causadas por *M. abscessus* evidenciam respostas diversas ao tratamento. Um estudo de infecção de pele e partes moles por *M. abscessus* merece destaque com relação ao tratamento. Nesse estudo, com 25 pacientes que realizaram seguimento regular, mostraram

uma boa resposta ao tratamento dentro de 2 a 4 semanas de uso de tratamento com medicamentos padrões para tuberculose: isoniazida, rifampicina e pirazinamida. A pirazinamida foi retirada após 2 meses de tratamento e após 1 mês de cura completa das lesões, as drogas foram descontinuadas. O tempo total de tratamento foi de 3 a 4 meses. A resistência *in vitro* ao esquema utilizado foi documentada (CHADHA, 1998).

No estudo de Song (2006), com 40 pacientes submetidos a procedimentos de acupuntura, que apresentaram infecção por *M. abscessus*, 38 receberam claritromicina por 3 a 6 meses, com resolução dos sintomas sem complicações. Amicacina 3 vezes por semana foi feita em 25 pacientes. Dois pacientes não fizeram uso de antibiótico, o tratamento foi feito exclusivamente com a excisão cirúrgica, não houve internação em nenhum paciente e os pacientes que fizeram uso de claritromicina não foram submetidos a qualquer procedimento cirúrgico.

Bechara (2010) relatou um caso de infecção em paciente pós tatuagem, o paciente foi tratado por 4 meses e respondeu prontamente ao tratamento, ficando assintomático em 1 mês.

WongKitisophon (2010) relatou caso de um paciente com infecção pós mesoterapia, o paciente foi tratado com claritromicina, doxiciclina e ciprofloxacina, as lesões melhoraram após 2 semanas de tratamento, o tempo total de tratamento foi de 6 meses, havendo resolução completa do processo infeccioso, relatando ausência de recorrência após 3 meses de segmento.

No estudo de Furuya (2008) analisando oito pacientes evidenciou evolução diferente dos estudos anteriores: cinco pacientes necessitaram de internação, todos os pacientes receberam terapia antimicrobiana prolongada, porém não houve um esquema antimicrobiano padrão. Outro aspecto relatado foi a mudança de tratamento em três pacientes, que aparentemente apresentaram falência terapêutica. Em nosso estudo o aparecimento de novas lesões não foi interpretado como falha terapêutica e os esquemas antimicrobianos foram mantidos.

Um aspecto relevante a ser destacado nas infecções pós cirúrgicas por *M. abscessus* foi a observação de reação paradoxal após o início do tratamento, com aparecimento de novos nódulos, fístulas, drenagem espontânea de secreção. Outro dado observado foi a resolução espontânea de algumas lesões que surgiram após o término do tratamento. Estas lesões não foram abordadas cirurgicamente e não foi feito esquema antimicrobiano e mesmo assim as lesões tiveram um curso autolimitado. Este evento é interpretado na literatura como possível resistência ao esquema antimicrobiano recomendado (FURUYA, 2008).

As infecções relacionadas aos procedimentos menos invasivos tais como, mesoterapia e acupuntura parecem responder melhor ao tratamento. A resposta satisfatória ao tratamento talvez esteja relacionado a menor tamanho de inóculo e menor área de exposição ao agente. Observa-se ainda que apesar da extensão das infecções, atingindo topografias diferentes (**Tabela 3**) não houve infecção disseminada em nenhuma paciente, visto que a disseminação da infecção por *M. abscessus* esta associada a fatores de imunossupressão o que não foi detectado nas pacientes do estudo.

Em nosso estudo, procuramos analisar e compreender diversos aspectos clínicos e terapêuticos relacionados à infecção de pele e partes moles por *M. abscessus*, contudo, ao finalizá-lo certificamos que existem vários aspectos relacionados à patogênese e ao tratamento da doença ainda precisam ser elucidados.

7. CONCLUSÃO

- 1- As lesões iniciais apresentaram características de inflamação aguda com presença de dor, edema e hiperemia, e na fase crônica evoluíram com aparecimento de nódulos e fístulas.
- 2- As infecções de pele e partes moles ocorrem de modo localizado e parecem não estar associadas com fator de imunossupressão.
- 3- A retirada das próteses implantadas em casos de implante de prótese contribuiu para a melhora dos sintomas no momento inicial da infecção.
- 4- O aparecimento de novas lesões durante o tratamento ocorre com elevada frequência.
- 5- Os exames de imagem são úteis no diagnóstico da extensão da lesão mas não podem ser utilizados como único parâmetro na suspensão das medicações.
- 6- O aparecimento de novas lesões após o término do tratamento não parece indicar recidiva da doença, uma vez que a resolução espontânea destas lesões ocorre frequentemente.
- 7- As pacientes com infecções de pele e partes moles evoluíram com cura da doença independentemente dos vários esquemas terapêuticos utilizados.
- 8- A infecção não evoluiu de forma letal mesmo na ausência de tratamento, porém apresentou alta morbidade.
- 9- Dentre os fármacos utilizados o medicamento que apresentou maior incidência de efeitos adversos foi a amicacina, devido ao efeito no sistema vestibulo-coclear.

- 10- O uso prolongado da claritromicina foi bem tolerado pela maioria das pacientes, podendo ser utilizada isoladamente no tratamento da infecção.
- 11- A evolução clínica e os exames de imagens não fornecerão evidências suficientes para a definição do término do tratamento.
- 12- Apesar da detecção de resistência à claritromicina todas as pacientes do estudo foram medicadas com o fármaco, com aparente resposta terapêutica.

REFERÊNCIAS

- 1 AHN, CH; LOWELL, J.R.; ONSTAD, G.D.; SHUFORD, E.H.; HURST, G.A. A demographic study of disease due to *Mycobacterium kansasii* or *M intracellulare-avium* in Texas. **Chest**, v.75, n.2, p.120-5, february 1979.
- 2 ALI, M.Z.; GOETZ, M.B. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. **Clinical infectious Disease**. v. 24, p. 796-809, 1997.
- 3 ALTMANN, G.; HOROWITZ, A.; KAPLINSKY, N.; FRANKI, O. Prosthetic valve endocarditis due to *Mycobacterium chelonae*. **Journal of Clinical Microbiology**, v.1, n. 6, p.531-3, june 1975.
- 4 ANAYA, D.A.; DELLINGER, E.P. Necrotizing softtissue infection: diagnosis and Management. **Clinical Infectious Disease**, v.44, p.705-10, 2007.
- 5 ANVISA. 2009, posting date. Casos de infecção por micobactérias não tuberculosas notificados.
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite_micobacteria//notificados.pdf.
- 6 APPELGREN, P.; FARNEBO, F.; DOTEVALL, L.; STUDAHL M.; JÖNSSON, B.; PETRINI, B. Late-Onset Posttraumatic Skin and Soft-Tissue Infections Caused by Rapid-Growing Mycobacteria in Tsunami Survivors. **Clinical Infectious disease**, v. 47, n. 2, p.e11-e16, 2008.
- 7 ARA, M.; DE SANTAMARIA, C.S.; ZABALLOS, P.; YUS. C.; LEZCANO, M.A. *Mycobacterium chelonae* infection with multiple cutaneous lesions after treatment with acupuncture. **Internacional Journal of Dermatology**, v.42, n.8, p. 642-644, august 2003.
- 8 ARONSON, T.; HOLTZMAN, A.; GLOVER, N, T AL. Comparison of large restriction fragments of *Mycobacterium avium* isolates recovered from AIDS and non-AIDS patients with those of isolates from potable water. **Journal of Clinical Microbiology**, v.37, p. 1008-12, 1999.
- 9 [ARRIAZA, B.T.](#); [SALO W.](#); [AUFDERHEIDE A.C.](#); [HOLCOMB T.A.](#) Pre-Columbian tuberculosis in northern Chile: molecular and skeletal evidence. **American journal physical anthropology**, v. 98(1), p.37-45, 1995.

- 10 BARON, H.; HUMMEL, S.; HERRMANN, B. *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in ancient human bones. [Journal of Archaeological Science](#), v. 23, n. 5, p. 667-67, set 1996.
- 11 BARTRALOT, R, PUJOL, R.M.; GARCIA-PATOS, V.; ET AL. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *Journal of Cutaneous Pathology*, v. 27, p.124-9, 2000.
- 12 BATES, T.R; KEENHER; T.; O'REILLY L.C.; HEATH; C.H.; FLEXMAN J.P.; MURRAY, R.J.. Extensive cutaneous Mycobacterium abscessus infection due to contaminated insulin delivery system. *The quaterly journal of medicine*; v. 102, p. :881–884, 2009.
- 13 BECHARA, C.; MACHERAS E.; HEYM B.; AUFFRET N.. *Mycobacterium abscessus* Skin Infection after Tattooing: First Case Report and Review of theLiterature. *Dermatology*, v.221, p.1-4, 2010.
- 14 BROWN-ELLIOTT, B.A.; WALLACE, J.R. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmented rapidly growing mycobacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 15, p.716-746, out 2002.
- 15 BURNS, D.N.; WALLACE, R.J. JR; SCHULTZ, M.E.; ET AL. Nosocomial outbreak of respiratory tract colonization with *Mycobacterium fortuitum*: demonstration of the usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in epidemiologic investigation. *American review of respiratory disease*, v.144, p.1153–9, 1991.
- 16 [CARDOSO, A.M.](#); [MARTINS DE SOUSA, E.](#); [VIANA-NIERO, C.](#); [BONFIM DE BORTOLI, F.](#); [PEREIRA DAS NEVES, Z.C.](#); [LEÃO, S.C.](#); [JUNQUEIRA-KIPNIS, A.P.](#); [KIPNIS, A.](#) Emergence of nosocomial *Mycobacterium massiliense* infection in Goias, Brazil. *Microbes and Infection*. v.10, p.1552-57, 2008.
- 17 CATHERINOT, E; ROUX A-L.; MACHERAS, E. et al. Acute Respiratory Failure Involving an R Variant of *Mycobacterium abscessus*. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 47, n. 1, p. 271-74, january 2009.

- 18 CHADHA, R.; GROVER, M.; SHARMA, A.; LAKSHMY, M.; DEB, A.; KUMAR, A.; MEHTA G.. An outbreak of post-surgical wound infections due to *Mycobacterium abscessus*. **Pediatric Surgical International**. v.13, p. 406-410, 1998.
- 19 CHALERMSKULRAT, W.; SOOD, N.; NEURINGER, I.P.; HECKER, T.M.; CHANG, L.; ET AL. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. **Thorax**. v. 61, p.507–513, 2006.
- 20 CHAN, E.D.; KONG, P.M.; FENNELLY, K.; DWYER, A.P.; ISEMAN, M.D.. Vertebral Osteomyelitis Due to Infection with Nontuberculous *Mycobacterium* Species after Blunt Trauma to the Back: 3 Examples of the Principle of *Locus Minoris Resistentiae*; **Clinical Infectious disease**, v. 32, p. 1502 -06, 2001. Downloaded from cid.oxfordjournals.org by guest on March 22, 2011
- 21 CHIN, D.; HOPEWELL, P.; YAJKO, D.. *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *M. avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. **Journal of Infectious Disease**, v. 169, p. 289-95, 1994.
- 22 CHOUDHRI, S.; MANFREDA, J.; WOLFE, J.; PARKER, S.; LONG, R.. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolates in a Canadian tertiary care center. **Clinical Infectious Disease**, v.21 p.128-33, 1995.
- 23 CONN, H.J.; DIMMICK, I. Soil bacteria similar in morphology to *Mycobacterium* and *Corynebacterium*. **Journal of bacteriology**, v.54, n.3, p. 291-303, set 1947.
- 24 COSTA, D.C. Comentários sobre a tendência secular da tuberculose. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 4, n. 4, p. 398-406, out-dez 1988.
- 25 COSTRINI, A.M.; MAHLER, D.A.; GROSS, W.M.; ET AL. Clinical and roentgenographic features of nosocomial pulmonary disease due to *Mycobacterium xenopi*. **American review of respiratory disease**, v. 123, p. 104–9, 1981.
- 26 CRUBÉZY, E.; LUDES, B.; POVEDA, J-D.; CLAYTON, J.; CROUAU-ROY, B.; MONTAGNON, D.. Identification of *Mycobacterium* DNA in an Egyptian Pott's disease of 5400 years old. [Comptes Rendus de l'Académie des](#)

- [Sciences - Series III - Sciences de la Vie](#), v. [321](#), n. [11](#), p.941- 95, nov 1998.
- 27 CULLEN, A. R., CANNON, C. L.; MARK, E. J.; COLIN, A. A. *Mycobacterium abscessus* infection in cystic fibrosis. Colonization or infection? **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v.161, p. 641-645, 2000.
- 28 [DE GROOTE, M.A.](#); [HUITT, G.](#). Infections due to rapidly growing mycobacteria. **Clinical Infectious Disease**, v. 15; n. 42(12), p. 1756-63, Jun 2006. Epub May 2006.
- 29 DUARTE, R. S., [LOURENÇO, M.C.](#); [FONSECA, L. S.](#); ET al. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. **Journal of Clinical Microbiology**, v.47, p. 2149–2155. 2009
- 30 EIDT L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira Trajectory in the Brazilian Public Health. **Saúde e sociedade**, v.13 n.2, p.76 – 88, 2004.
- 31 EMBIL, J.; WARREN, P.; YAKRUS, M.; STARK, R.; CORNE, S.; FORREST, D.; HERSHFIELD, E.. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? **Chest**, v. 111, n. 3, p. 813-6, Mar 1997.
- 32 EUZÉBY, J.P. **List of bacterial names with standing in nomenclature**. Disponível em: <<http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>>. Acesso em 06 mar. 2011.
- 33 FALKINHAM III, J. O. Epidemiology of infection by nontuberculous Mycobacteria. **Clinical Microbiology Review**, v. 9, n. 2, p. 177-215, 1996.
- 34 FALKINHAM III, J. O. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease. **Canadian Journal of Infectious disease**, v.14, p. 281-86, set/out 2003.
- 35 FALKINHAM III, J. O.; PARKER, B. C.; GRUFT, D. H. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. **American review of respiratory disease**, v.121, p. 931-937, 1980.
- 36 FAROUX, B.; DELAISI, B.; CLEMENT, A.; MOISSENET, D.; TRUFFOT-PERNOT, C.; TOURNIER, G.; VU THIEN H. Mycobacterial lung disease in

- cystic fibrosis: a prospective study. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v.16, n.4, p.354–8, april 1997.
- 37 FURUYA, E.Y.; PAEZ, A.; SRINIVASAN, A.; COOKSEY,R.; AUGENBRAUN, M.; BARON, M.; BRUDNEY, K.; DELLA-LATTA, P.; ESTIVARZ,C.; FISCHER,S.; FLOOD, M.; KELLMER, C.R.; YAKRUS, M.; WEISS, D.; GRANOWITZ, E.V.. Outbreak of Mycobacterium abscessus wound infections among “lipotourists” from the United States who underwent abdominoplasty in the Dominican Republic. **Clinical Infectious Disease**, v. 46, p. 1181-8, 2008.
- 38 GANGADHARAM, P.R.J. Microbiology of nontuberculosis mycobacteria. **Seminars in Respiratory infections**, v. 11, n.4, p. 237-243, december 1996.
- 39 GOMES, N. A. Micobacterias no tuberculosas: una infección emergente?. **Anales de Pediatría**, v. 71, n. 3, p. 185-88, 2009.
- 40 GRIFFITH, D.E.; AKSAMIT, T.; BROWN-ELLIOTT, B.A.; CATANZARO, A.; DALEY, C.; GORDIN, F.; HOLLAND, S.M.; HORSBURGH, R.; HUITT, G.; IADEMARCO, M.F.; ISEMAN, M.; OLIVIER, K.; RUOSS, S.; VON REYN, C.F.; WALLACE, R.J. JR; WINTHROP, K. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v.175, n.4, p.367-416, 2007.
- 41 GRIFFITH, D.E.; GIRARD, W.M.; WALLACE, R.J. JR; Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *American review of respiratory disease*, v.147, p. 1271- 1278, 1993.
- 42 GUTIERREZ-DE LA PENA J.; RUIZ-VERAMENDI M.; MONTIS-SUAU A.; MARTIN-SANTIAGO A.; Three cases of panniculitis due to Mycobacterium abscessus after mesotherapy. **Actas dermo-sifiliográficas**, v. 101, n. 2, p. 188-190, 2010.
- 43 HADAD, D.J.; PALACI, M.A.; PIGNATARI, C.C.; LEWI, D.S.; MACHADO, M.A.S.; TELLES, M.A.S.; MARTINS, M.C.; UEKI, S.Y.M.; VASCONCELOS, G. M.; PALHARES, M.C.A. Mycobacteraemia among HIV-1-infected patients in São Paulo, Brazil: 1995 to 1998. **Epidemiology Infectious**, v. 132, n.1, p.151–155, january 2004.

- 44 HAKIM, A.; HISAM, N.; REUMAN, P.D. Environmental Mycobacterial Peritonitis Complicating Peritoneal Dialysis: **Clinical Infectious Diseases**, v. 16, p.426-31, 1993.
- 45 HOFFMAN, P.C.; FRASER, D.W.; ROBICSEK, F.; ET AL. Two outbreaks of sternal wound infection due to organisms of the Mycobacterium fortuitum complex. **Journal of Infectious Disease**, v.143: p.533-42, 1981.
- 46 HORSBURGH, C.; SELIK, R.; The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **American review of respiratory disease**, v. 139, p.4-7, 1989.
- 47 IIVANAINEN, E.K.; MARTIKAINEN, P.J.; VAANANEN, P.K.; et al. Environmental factors affecting the occurrence of mycobacteria in brook water. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 59, p. 398-404, 1993.
- 48 INGEN, J.; BOEREE, M.J.; DEKHUIJZEN, P.N.R.; ET AL. Environmental sources of rapid growing nontuberculous micobactéria causing disease in humans. **Clinical Microbiology Infectious**, v. 15, p. 888-93, 2009.
- 49 JACKSON, P,G; KEEN, H.; NOBLE, C.J.; SIMMONS, N.A.; Injection abscesses in a diabetic due to Mycobacterium chelonae var abscessus. **British Medical Journal**, v.25, n. 281(6248), p. 1105-6. Oct 1980.
- 50 JARAND, J.; LEVIN, A.; ZHANG, L.; HUITT, G.; MITCHELL, J.D.; DALEY, C.L.; Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. **Clinical Infectious Disease**, v.1, n. 52(5), p. 565-71, Mar 2011.
- 51 KATILA, M.L.; IIVANAINEN, E.; , TORKKO, P.; ET AL. Isolation of potentially pathogenic mycobacteria in the Finnish environment. **Scandinavian Journal of Infectious Disease**, v. 98, p. 9-11, 1995.
- 52 KATZ, V.L.; FARMER, R.; YORK, J.; WILSON, J.D. Mycobacterium chelonae sepsis associated with long-term use of an intravenous catheter for treatment of hyperemesis gravidarum. A case report. **The Journal of reproductive medicine**, v. 45, n. 7, p. 581-4. 2000.

- 53 KENNEDY, T.P.; WEBER, D.J. Nontuberculous mycobacteria. An underappreciated cause of geriatric lung disease. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine** 149:1654-8. 1994.
- 54 KILBY, J.M.; GILLIGAN, P.H.; YANKASKAS, J.R.; HIGHSMITH, W.E. JR; EDWARDS, L.J.; KNOWLES, M.R.. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. **Chest.**, v. 102, n. 1, p.70-5, Jul 1992.
- 55 KIM, H.Y.; YUN, Y.J.; PARK, C.G.; ET AL. Outbreak of *Mycobacterium massiliense* infection associated with intramuscular injections. **Journal of Clin Microbiology**, v. 45, p. 3127–3130, 2007.
- 56 KOH S.J.; SONG T.; KANG Y.A.; CHOI J.W.; CHANG K.J.; CHU C.S.; JEONG J.G.; LEE J.Y.; SONG M.K.; SUNG H.Y.; KANG Y.H.; YIM J.J. An outbreak of skin and soft tissue infection caused by *Mycobacterium abscessus* following acupuncture. **Clinical Microbiology Infectious.**; v.16, n.7, p.895-901. Epub 20Aug 2009, Jul 2010
- 57 KURITSKY JN, BULLEN MG, BROOME CV, ET AL. Sternal wound infections and endocarditis due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex. **Annals of Internal Medicine**; v. 98, p. 938-9, 1983.
- 58 LAI,C.C.; TAN, C.K.; CHOU, C.H.; HSU, H.L.; LIAO, C.H.; HUANG, Y.T.; YANG, P.C.; LUH, K.T.; HSUEH, P.R.. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. **Emerging Infectious Disease**, v. 16, n. 2, p. 294-6, Feb 2010
- 59 LEÃO, S.C., BERNARDELLI, A., CATALDI, A. ET AL. Multicenter evaluation of mycobacteria identification by PCR restriction enzyme analysis in laboratories from Latin America and the Caribbean. **Journal of Microbiology Methods**, v. 61, p. 193-199, 2005. Epub 2004 Dec 25
- 60 LEAO, S.C.; TORTOLI, E.; EUZEBY, J.P.;GARCIA,M.J.;**Proposal that the two species *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov., and emendation of *Mycobacterium abscessus*.** International Journal of **Systematic and Evolutionary Microbiology**, 2010

- 61 LOHR, D.C.; GOEKEN, J.A.; DOTY DB, ET AL. *Mycobacterium gordonae* infection of a prosthetic aortic valve. **The journal of American medical association**; v. 239, p. 1528-30, 1978.
- 62 MACEDO, J.L.S.; MAIEROVITCH, C.; PESSANHA, H. Infecções pós-operatórias por micobactérias de crescimento rápido no Brasil **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 24(4), p. 544-51, 2009.
- 63 MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R. **Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.** Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009.
- 64 MANDELL, G.L. ; BENNETT, J.E. ; DOLIN R. ; **Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Edition.** - Churchill Livingstone, Elsevier, 2005.
- 65 MEDJAHED, H.,; GAILLARD, J.L; REYRAT, J.M.. *Mycobacterium abscessus*: a new player in the mycobacterial field. **Trends in Microbiology**, v. 18, n. 3, p. 117-23. Mar 2010. Epub 2010 Jan 8. Review
- 66 MILLER, L.; MANGIONE, E.; BEEBE, J.; HOFFMAN, R.E.; LEVY, P.; HUITT, G.; MILLER, G.L. Centers for Disease Control Prevention(CDC). Infection with *Mycobacterium abscessus* associated with intramuscular injection of adrenal cortex extract—Colorado and Wyoming, 1995–1996. **Morbidity Mortality Weekly Report**, v. 45, p. 713-5, 1996.
- 67 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias.** Brasília, Ministério da Saúde, 1 ed. 2008. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1133>.
Acesso em: 10 dez. 2010.
- 68 [MOORE, M.](#); [FRERICHS, J.B.](#); An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous, abscess-like lesions of the gluteal region; report of a case with a study of the organism, *Mycobacterium abscessus*, n. sp. **Journal Investigation Dermatology**, v.20, n.2, p. 133-69, Feb 1953.

- 69 MURILLO, J.; TORRES, M.; BOFILL, L.; ET AL. Skin and wound infection by rapidly growing mycobacteria: an unexpected complication of liposuction and liposculpture. **Archives of Dermatology**, v.136, p. 1347-1352, 2000.
- 70 NEONAKIS, I. K.; GITTI, Z.; KRAMBOVITIS, E.; SPANDIDOS, D. A. Molecular diagnostic tools in mycobacteriology. **Journal of Microbiological Methods**, v. 75, p. 1–11, 2008.
- 71 NIGHTINGALE, S.; BYRD, L.; SOUTHERN, P.; ET AL. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. **Journal of Infectious Disease**, v. 165: p.1082-5. 1992
- 72 O ESTADO DE SÃO PAULO, sexta feira, 13 de maio de 2009, Coluna Vida, pag A15. Cirurgias Plásticas no Brasil., Disponível em <<http://www2.cirurgioplastica.org.br/index.php>. Acesso em 10 de julho de 2011.
- 73 OLIVIER, K.N.; YANKASKAS, J.R.; KNOWLES, M.R. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in cystic fibrosis. **Seminars Respiratory Infectionas**, v. 11, p. 272–284, 1996.
- 74 ORTEGON M, CAMARGO D, OROZCO LC. Iatrogenic *Mycobacterium abscessus* infection: histopathology of 71 patients. **British Journal of Dermatology**, v.137, p. 214-8. 1997
- 75 PASTICCI, M. B.; LAPALORCIA, L. M.; ANTONINI, G.; MENCACCI, A.; MAZZOLLA, R.; BALDELLI, F. Community-acquired mastitis due to *Mycobacterium abscessus*: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v.3, n. 130, p. 1 - 4, 2009.
- 76 PELOQUIN, C.A.; BERNING, S.E.; NITTA, A.T.; SIMONE; P.M.; GOBLE, M.; HUITT, G.A.; ISEMAN, M.D.; COOK, J.L.; CURAN-EVERETT, D. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. **Clinical infectious diseases** v.;38, p.1538–1544, 2004.
- 77 PETRINI, B. *Mycobacterium abscessus*: an emerging rapid-growing potential pathogen. **Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, v. 114, n.5, p. 319-28, may 2006.

- 78 PETRINI, B.; HELLSTRAND, P.; ERIKSSON, M.. Infection with *Mycobacterium chelonii* following injections. **Scandinavian Journal of Infectious Disease**, v. 12, n. 3, p. 237-8, 1980.
- 79 PETTIPHER, C.A.; KARSTAEDT, A.S.; HOPLEY, M.. Prevalence and clinical manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in South Africans with acquired immunodeficiency syndrome. **Clinical Infectious Disease**, v, 15, n. 33(12), p. 2068-71. Dec 2001, Epub 2001 Nov 5.
- 80 PHILLIPS, M. S.; VON REYN, C. F. Nosocomial infections due to nontuberculous mycobacteria. **Clinical infectious diseases**, v. 33; p.1363–74, 2001.
- 81 **PIERRE-AUDIGIER, C.; FERRONI, A.; SERMET-GAUDELUS I.; ET AL.** Age-Related Prevalence and Distribution of Nontuberculous Mycobacterial Species among Patients with Cystic Fibrosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 7, p. 3467-3470, July 2005.
- 82 PRIMM, T.P.; LUCERO, C.A.; FALKINHAM, J.O.; Health impacts of environmental mycobacteria. **Clinical Microbiology Review**, v. 17, p. 98–106, 2004.
- 83 PRINCE, D.S.; PETERSON, D.D.; STEINER, R.M.; ET AL. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. **New England Journal of Medicine**; v. 321, p. 863-8, 1989.
- 84 REICH, J.M.; JOHNSON, R.E. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Incidence, presentation, and response to therapy in a community setting. **The American Review of Respiratory Disease**; v.143, p. 1381-5, 1991.
- 85 **REMUND K.F.; BEST M.; EGAN, J.J.** Infections Relevant to Lung Transplantation. The Proceedings of the American Thoracic Society. v.6, p.94-100, 2009.
- 86 ROBINSON, B.L.; GRZYBOWSKI, S.; ET AL. Atypical Mycobacterial Disease in British Columbia, 1960-1967. **Canadian Medical Association Journal**; v. 101 p. 17-24, 1969.
- 87 RODRÍGUEZ, G.; ORTEGÓN, M.; CAMARGO, D.; OROZCO, L.C.. Iatrogenic

- Mycobacterium abscessus infection: histopathology of 71 patients. **The British Journal of Dermatology**, v. 137, n. 2, p. 214-8, Aug 1997.
- 88 ROSEMBERG SCHULZE-ROBBECKE, R. Mycobacteria in the environment. **Immunität und Infektion** v. 21, p. 126–31, 1993.
- 89 SALO, W.L.; AUFDERHEIDE, A.C.; BUIKSTRA, J.; HOLCOMB, T.A.; Identification of Mycobacterium tuberculosis DNA in a pre-columbian Peruvian mummy. **Microbiology**, v. 91, p. 2091-4, march 1994.
- 90 SANGUINETTI, M.F.; ARDITO, E. FISCARELLI, M. LA; SORDA, P.; D'ARGENIO, G.; RICCIOTTI, AND G. FADDA. Fatal pulmonary infection due to multidrug-resistant *mycobacterium abscessus* in a patient with cystic fibrosis. **Journal Clinical of Microbiology**, v.39, p. 816-819, 2001.
- 91 SERMET-GAUDELUS, I.; LE-BOURGEOIS, M.; PIERRE-AUDIGIER, C.; OFFREDO, C.; GUILLEMOT, D.; HALLEY, S.; AKOUA-KOFFI, CHANTAL.; VINCENT, V.; SIVADON-TARDY, V.; FERRONI, A.; BERCHE, P.; SCHEINMANN P.; LENOIR G.; GAILLARD, J. *Mycobacterium abscessus* and Children with Cystic Fibrosis. **Emerging Infectious Diseases** www.cdc.gov/eid, v. 9, n. 12, december 2003.
- 92 SINGH, A.; GOERING, R. V.; SIMJEE, S.; FOLEY, S. L.; ZERVOS, M. J. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n.3, p. 512–530, Jul. 2006.
- 93 SONG, J.W.; SOHN, J.W.; JEONG, H.W.; CHEONG, H.J.; KIM, W.J.; KIM, M.J.. An outbreak of post-acupunctuure cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus*; disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/6>, acessado em 23/08/2011.
- 94 STINE, T.M.; HARRIS, A.A.; LEVIN, S.; RIVERA, N.; KAPLAN, R.L. A pseudoepidemic due to atypical mycobacteria in a hospital water supply. **The journal of Americam medical association**, v.258, p.809-11, 1987.
- 95 STRUK, D.W.; MUNK, P.L.; LEE, M.J.; HO, S.G.; WORSLEY, D.F. Imaging of soft tissue infections. **Radiologic Clinics of North America**. v. 39, p. 277-303, 2001.
- 96 SWENSON, J.M.; WALLACE, R.J. JR, SILCOX, V.A.; THORNSBERRY, C.. Antimicrobial susceptibility of five subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and

- Mycobacterium chelonae*. **Antimicrobials Agents and Chemotherapy**, v. 28, n. 6, p.807-11, Dec 1985.
- 97 TELENTI, A.; MARCHESI, F.; BALZ, M.; BALLY, F.; BOTTGER, E.C.; BODMER, T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. **Journal Clinical Microbiology**, v. 31, p. 175-178, 1993.
- 98 TORTOLI E, GABINI R, GALANTI I, MARIOTTINI A. Lethal *Mycobacterium massiliense* sepsis, Itália [carta]. **Emergency Infectious Disease** [periódico na Internet]. 2008 Jun.
- 99 TORTOLI, E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 2, p. 319–354, Apr. 2003.
- 100 TORTORA GJ, BERDELL RF, Case CL. Microbiologia: Porto Alegre: Artmed, 2005.
- 101 UJVARI, S.C.. A história e suas epidemias. A convivência do homem com os microrganismos. 2ª Edição. Rio de Janeiro. Editora Senac Rio: Editora Senac São Paulo, 2003. 328p.
- 102 USLAN, D.Z.; KOWALSKI, T.J.; WENGENACK, NL.; VIRK, A.; WILSON, J.W.. Skin and soft tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: comparison of clinical features, treatment, and susceptibility. **Archives of Dermatology**, v. 142, n. 10, p. 1287-92, Oct 2006.
- 103 VIANA-NIERO, C.; LIMA, K. V.; LOPES M. L.; DA SILVA RABELLO M. C.; MARSOLA, L. R.; BRILHANTE; V. C.; DURHAM, A. M.; AND LEO, S.C.. Molecular characterization of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* in outbreaks of infections after laparoscopic surgeries and cosmetic procedures. **Journal Clinical Microbiology**. v.46 p.850-855, 2008
- 104 VILLANEUVA, A.; CALDERON, R.; VARGAS, B.; RUIZ, F.; AGUERO, S.; ZHANG, Y.; ET AL. Report on an outbreak of post-injection abscesses due to *Mycobacterium abscessus*, including management with surgery and clarithromycin therapy and comparison of strains by random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction. **Clinical Infectious Disease**, v. 24, p.1147–53, 1997.

- 105 VON REYN, C.F.; MASLOW, J.N.; BARBER, T.W.; FALKINHAM III, J.O.; ARBEIT, R.D.. Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. **Lancet**, v.343, p.1137-41,1994.
- 106 VON REYN, C.F.; WADDELL, R.D.; EATON T; ET AL. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 31, p.3227-30, 1993.
- 107 WALLACE R.J. JR, BROWN B.A.; ONYI, G. Susceptibilities of I biovar *M. fortuitum* and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefemetazole, cefoxitin, and amoxicillin- clavulanic acid. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 35, p773–775, 1991
- 108 WILSON, R.W.; STEINGRUBE, V.A.; BÖTTGER, E.C.; ET AL. *Mycobacterium immunogenum* sp. nov., a novel species related to *Mycobacterium abscessus* and associated with clinical disease, pseudo-outbreaks and contaminated metalworking fluids: an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. **International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology**, v. 51(Pt 5), p. 1751-64, Sep 2001.
- 109 WOLINSKY E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. **The American Review of Respiratory Disease**. v. 119, p. 107-59,1979.
- 110 WOLINSKY, E.; Mycobacterial lymphadenitis in children: A prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. **Clinical Infectious Disease**, v.20, p.954-63. 1995.
- 111 WONGKITISOPHON, P; RATTANAKAEMAKORN, P; TANRATTANAKORN Vachiramon V.; Cutaneous *Mycobacterium abscessus* Infection Associated with Mesotherapy Injection. **Case Report Dermatology**, v. 3, n.1, p.37–41. Jan-Apr 2011.

ANEXO I

PROTOCOLO DE LEVANTAMIENTO DE DADOS

