

Infecções por micobactérias de crescimento rápido resistentes a desinfetantes: uma problemática nacional?

Infections by rapidly growing mycobacteria resistant to disinfectants: a national matter?

Editorial

Palavras-chave

Mycobacterium/crescimento & desenvolvimento
Infecções por Mycobacterium
Infecção hospitalar
Infecção da ferida operatória
Desinfetantes

Keywords

Mycobacterium /growth & development
Mycobacterium infections
Cross infection
Surgical wound infection
Disinfectants

Introdução

Somente a partir da década de 1950 reconheceu-se a importância de bacilos álcool-ácido resistentes de crescimento rápido na patologia humana, como agentes etiológicos de inúmeros quadros nosológicos. São atualmente classificadas como micobactérias de crescimento rápido (MCR) as espécies pertencentes ao complexo *Mycobacterium fortuitum* que inclui: *M. fortuitum*, *Mycobacterium peregrinum*, variantes de *M. fortuitum* (*M. houstonense*, *M. bonickei*, *M. septicum*, *M. mageritense*, *M. mucogenicum* e *M. senegalense*); micobactérias do complexo *Mycobacterium chelonae-abscessus*, composto pelas espécies *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. bolletii*, *M. immunogenum*, *Mycobacterium massiliense*; e aquelas que compõem o complexo *Mycobacterium smegmatis*, cujos componentes são *M. smegmatis*, *M. goodii* e *M. wolinskyi*; outras espécies de MCR não classificadas em complexos como, por exemplo, *M. aurum*, *M. elephantis*, *M. flavescens*, *M. gadium*, *M. gilvum*, *M. neoaurum*, *M. parafortuitum*, *M. phlei*, *M. phocaicum*, *M. thermoresistibile*, *M. vaccae* e outras¹. As MCR formam colônias visíveis a olho nu em até sete dias quando incubadas em meio sólido, diferentemente daquelas de crescimento lento como *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium*, as quais o fazem após 7 a 30 dias de incubação¹. A maioria das espécies de MCR cresce em meios de cultura bacteriológicos simples contendo aminoácidos, glicerol e sais minerais.

As MCR estão amplamente distribuídas no ambiente, particularmente no solo e na água, incluindo água potável, biofilmes em tubulações de sistemas de distribuição de água, piscina, esgoto, superfícies e outros. A amostra de *M. chelonae* ATCC 14472, por exemplo, é capaz de manter a viabilidade e multiplicar-se por no mínimo 30 dias em água destilada a 25 °C². Alguns estudos descreveram uma possível resistência das MCR ao processo de cloração, o qual é utilizado para tratamento de água de piscinas ou de consumo, e tratamento com glutaraldeído (GA), cloreto de benzalcônio, compostos organomercuriais, clorexidina e até mesmo autoclavação³. A ubiquidade dessas espécies em ambientes úmidos contribui para que as MCR, especialmente *M. abscessus*, *M. chelonae* e *M. fortuitum*, sejam as espécies mais prevalentes em infecções em seres humanos relacionadas com exposição de sítios estéreis a fontes de água contaminadas ou com a infusão de soluções aquosas, sendo inexistentes os relatos indicando transmissão horizontal direta. As cepas das espécies *M. abscessus* e *M.*

Correspondência:

Rafael Silva Duarte

Laboratório de Micobactérias, Lab. 011

Instituto de Microbiologia, Bloco I, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária

CEP 21941-902 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

E-mail: rsduarte@ufrj.br

Recebido

3/9/09

Aceito com modificações

21/9/09

¹ Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Médica Infectologista da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Professor Adjunto do Instituto de Microbiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

chelonae são suscetíveis à ampicilina, cefoxitina e claritromicina, mas cerca da metade das cepas apresenta resistência intermediária ao imipenem e linezolida, e plena à ciprofloxacina e doxiciclina¹. A maioria das cepas de *M. fortuitum* é suscetível à ampicilina, cefoxitina, ciprofloxacina, imipenem, linezolida e trimetoprim-sulfametoxazol, mas aproximadamente 50% delas apresentam resistência plena à claritromicina e doxiciclina.

Epidemiologia de infecções por MCR no mundo

Casos isolados e surtos de infecções por MCR têm sido descritos em diferentes países. Os relatos descreveram casos de infecções por MCR após procedimentos precedidos por processos inadequados de esterilização de equipamentos utilizados em acupuntura, broncoscopia, cirurgias para diversas finalidades, procedimentos de hemodiálise, cateteres peritoneais e intravasculares, aplicação de piercing e contaminação de sprays de lidocaína.

A contaminação leva a quadros de infecções cutâneas em feridas operatórias, celulite, abscessos com profundidade variável em sítios anatômicos diversos, pneumonia pós-aspiração, ceratites, otite média e mastoidite, bacteremia, osteomielite linfadenites, endocardites relacionadas a cirurgias cardíacas e infecções associadas ao sistema nervoso central, como meningites^{1,3,4}.

Dentre as formas de infecção mais recentes, foram descritos 12 casos de infecção pós-injeção intra ou periarticular de esteroides com isolamento de *M. abscessus*³.

Vijayaraghavan et al.⁵ descreveram, em 2006, uma série de 145 infecções de ferida operatória por *M. chelonae* em 35 pacientes submetidos à cirurgia de videolaparoscopia em uma mesma unidade de saúde durante seis meses. A fonte de contaminação foi a água utilizada na etapa de rinsagem dos instrumentos a serem desinfetados. Os micro-organismos sobreviviam e cresciam no biofilme formado no fundo dos recipientes contendo os desinfetantes. A alteração dos procedimentos de desinfecção, como a utilização de óxido de etileno, foi suficiente para impedir a continuidade do surto, já que esses micro-organismos eram resistentes à autoclavação, esterilização com vapores de formaldeído e desinfecção química com GA⁵.

Os procedimentos invasivos ginecológicos relacionados a infecções por MCR incluem casos relacionados ao implante de próteses mamárias e mastectomia, sem evolução para sintomas sistêmicos e não são estritamente associadas às comorbidades⁶. Os casos descritos estavam associados unicamente às espécies *M. chelonae* e *M. fortuitum*. Hipóteses relacionando o risco de infecções com o tipo de prótese (lisa, texturizada, poliuretano), preenchimento (salina ou gel) e marca do produto não foram comprovadas devido ao não-isolamento dos micro-organismos a partir desses produtos. Soluções para irrigação com composições distintas, incluindo bacitracina, iodo-povidine a 10%, salina estéril a 0,9%, assim como agentes utilizados na degermação da pele, incluindo solução de gluconato de clorexidina a 4% e iodo-povidine a 10%, foram utilizadas nos procedimentos cirúrgicos nos casos confirmados⁶. O uso de expansores reaproveitados e óticas para a colocação da prótese mamária por via axilar poderia também estar associado. Porém, a comprovação da relação epidemiológica não foi possível devido ao descarte ou reprocessamento do material antes do início dos sintomas. Nenhum relato relacionado ao procedimento invasivo obstétrico foi divulgado em publicações internacionais.

Os surtos de infecções por outras espécies de MCR são raros e publicações recentes indicam possível emergência de espécies como *M. massiliense*, *M. mucogenicum* e *M. phocaicum* em quadros clínicos respiratórios, de infecção local ou disseminada após procedimentos invasivos⁷.

Epidemiologia de infecções por MCR no Brasil

No Brasil, as infecções nosocomiais ou relacionadas aos cuidados com a saúde representam um problema emergente, porém são raras as investigações, relatos de casos e surtos por MCR. Em sua maioria, os estudos de surtos apresentam evidência de procedimentos inadequados de esterilização e/ou desinfecção, criando condições favoráveis à ocorrência desses eventos. As espécies mais frequentemente citadas consistiam de *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* e *M. immunogenum*^{8,9}. Em 1988 e 1999 foram diagnosticados dois casos de ceratite por *M. abscessus* após cirurgia a laser (LASIK – laser *in situ* keratomileusis) para correção de miopia em uma mesma clínica. Em 1999, 22 pacientes em outra clínica na cidade do Rio de Janeiro também apresentaram ceratite com diagnóstico laboratorial de infecção por *M. chelonae*, mas não foi determinada sua fonte de infecção. No ano 2000, outro novo surto de ceratite após LASIK, causada por *M. chelonae*, envolvendo dez pacientes em uma única clínica em São Paulo foi descrito. O micro-organismo foi também isolado do filtro do ar condicionado da sala de cirurgia e da água do reservatório do vaporizador utilizado para a limpeza do cerátomo. No mesmo ano foram diagnosticados abscessos cutâneos em pacientes submetidos à

mesoterapia em uma clínica na cidade de São Paulo. O tratamento consistia de cinco a dez sessões envolvendo injeções intradérmicas. O *M. chelonae* foi identificado como o agente etiológico em dez pacientes.

Dentre os surtos relacionados a procedimentos cirúrgicos não-oftalmológicos, Padoveze et al. descreveram um surto envolvendo 50 casos suspeitos (14 confirmados) de infecções de pele e subcutâneo por *M. abscessus*, *M. fortuitum* e *M. porcinum* após procedimentos cirúrgicos de implante de prótese de silicone em Campinas, entre 2002 e 2004¹⁰. Sampaio et al.⁹ complementaram a descrição desse evento por estudos de caracterização da diversidade genética dos micro-organismos isolados, mas a fonte de transmissão não foi identificada.

Desde 2004, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária tem divulgado a ocorrência de 15 surtos isolados de MCR associados a cuidados com a saúde em várias Unidades Federadas brasileiras, incluindo Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso, Pará, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo. Os números de casos variam entre as diversas localidades, com uma média de 50 casos em 2007. No entanto, houve 310 casos acumulados nos últimos quatro anos no Estado do Pará; 1.051 casos notificados no Estado do Rio de Janeiro, e mais de 2.000 casos confirmados em todo o território nacional. Os surtos relacionados aos procedimentos cirúrgicos envolvem principalmente aqueles em que os instrumentos médicos foram desinfetados com soluções de GA¹¹.

Os estudos que descreveram os aspectos moleculares das cepas isoladas nos recentes surtos de infecções após procedimentos invasivos incluem a caracterização das cepas de MCR isoladas em Belém, durante o surto no período de 2004 a 2005 pela técnica de PFGE¹². Nesse estudo descritivo foi verificado que as cepas isoladas de biópsia após procedimentos mesoterápicos consistiam em *M. bolletii* pertencentes a vários clones, e aquelas provenientes de infecções pós-cirúrgicas em várias instituições pertenciam à espécie *M. massiliense*, distribuídas em um clone, sugerindo fonte única de transmissão.

Cardoso et al.¹³ caracterizaram com técnicas moleculares as cepas isoladas de surtos de infecções após procedimentos videocirúrgicos, especialmente artroscopia, em Goiânia. Nesse estudo também foram detectadas 18 cepas de *M. massiliense*, a qual pertence a um único clone e com aspectos similares aos descritos no estudo anterior.

Em publicações recentes do laboratório utilizado para o presente artigo, foram caracterizados os aspectos microbiológicos da epidemia recente de infecções após procedimentos videolaparoscópicos no Estado do Rio de Janeiro¹⁴. De Agosto de 2006 a Julho de 2007, 1.051 casos suspeitos foram notificados em 63 hospitais. As infecções estavam relacionadas à realização de procedimentos videolaparoscópicos e acometeram principalmente a pele e o tecido celular subcutâneo. Os pacientes apresentavam como principais manifestações clínicas a formação de abscessos, nódulos e ulcerações nos sítios de incisão, e não respondiam ao tratamento antimicrobiano padrão para infecções do sítio cirúrgico. A partir dos casos com confirmação por cultura, o *Mycobacterium massiliense* foi identificado em 97,2% dos casos. Verificou-se a existência de um clone de *M. massiliense* entre os casos confirmados, denominado BRA100, o mesmo clone encontrado e caracterizado nos surtos de Belém e Goiânia¹⁴.

Procedimentos associados à infecção e fatores de risco possíveis

As infecções de sítio cirúrgico por *M. massiliense* (BRA100) estiveram associadas, em sua maioria, a procedimentos videocirúrgicos (96,5%) do tipo colecistectomia, apendicectomia, cirurgia diagnóstica, ooforoplastia, ooforectomia, miomectomia, histerectomia, e cirurgias estéticas (3,5%) como lipoaspiração e implante de prótese mamária. Curiosamente, e ao contrário do que se observou nas cirurgias videolaparoscópicas, dentre os procedimentos estéticos observou-se uma maior variedade de patógenos micobacterianos associados aos quadros de infecção pós-cirúrgicos como *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* e *M. massiliense* (clone BRA100), o que pode indicar menor rigor na aplicação dos métodos de limpeza e desinfecção para os instrumentais utilizados para essas finalidades, favorecendo; dessa forma, a sobrevivência de MCR não-resistentes a desinfetantes¹⁴.

De acordo com norma vigente, os artigos cirúrgicos utilizados nos procedimentos laparoscópicos eram submetidos à desinfecção de alto nível pela imersão em solução de GA a 2% por 30 minutos. Apesar da inexistência de estudos epidemiológicos precisos envolvendo fatores de riscos para os diferentes surtos, a utilização de GA a 2% de origem comercial deve ser considerada como de suma importância, pois soluções comerciais contendo esses compostos, como base ativa, foram utilizadas em 100% dos hospitais que apresentaram casos suspeitos e confirmados no procedimento pré-operatório. No intuito de investigar a hipótese de tolerância ou não suscetibilidade das cepas do surto a esse agente, foram realizados estudos experimentais, utilizando cepas obtidas diretamente dos casos confirmados e cepas de referência de coleções como as do Instituto Nacional de Controle de Qualidade e American Type Culture Collection. Com esse procedimento, foi comprovada particular tolerância do clone BRA100 pertencente à espécie *M. massiliense* a diferentes soluções comerciais de GA a 2%, mesmo após 30 minutos, 1, 6 e 10 horas de exposição^{14,15}. Cepas com características semelhantes não foram descritas em outros países.

De acordo com as investigações realizadas durante a epidemia no Estado do Rio de Janeiro, envolvendo 63 hospitais com casos notificados, diversos aspectos inadequados na prática pré-operatória foram observados em relatórios de supervisores e equipes médicas envolvidas em diferentes hospitais¹⁴. Dentre estes pontos, podem ser citados: ausência de registros efetivos de soluções de GA comerciais utilizadas na desinfecção de alto nível quanto à marca, tempo de imersão dos instrumentos, validade, confirmação da concentração e pH, presença ou não de matéria orgânica; não-utilização de recipientes adequados para armazenamento das soluções em uso e processo de desinfecção; ausência de uniformidade quanto ao profissional responsável pela limpeza e desinfecção e carência de treinamento específico; ausência de procedimentos operacionais padrão e/ou protocolos com detalhes das condutas a serem aplicadas na limpeza e desinfecção; reutilização de material descartável; ausência de controle microbiológico do funcionamento das autoclaves ou investigação microbiológica do instrumental por amostragem e inadequado sistema de vigilância de infecções pós-cirúrgicas.

Considerando os aspectos apresentados, é fundamental ressaltar que a presença em ambientes hospitalares ou clínicas, e a possível disseminação das cepas de *M. massiliense* pertencentes ao clone BRA100, as quais apresentaram comprovada tolerância/resistência a desinfetantes como GA a 2%, consistem em fatores de risco primordiais para as infecções pós-cirúrgicas^{14,15}.

Com base nestes achados e de forma a prevenir a ocorrência de novos surtos, foi publicada recentemente a suspensão cautelar do uso de GA a 2% como desinfetante ou esterilizante líquido para artigos críticos, pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (Resolução SESDEC nº 431, de 29 de agosto de 2008), e a proibição de esterilização química líquida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 8, de 27 de fevereiro de 2009), sem a existência de alternativas imediatas respaldadas pelo conhecimento científico.

Perspectivas

Dentre os aspectos recentes envolvendo as MCR relacionadas aos surtos recentes no Brasil, estão sendo concluídos os estudos de avaliação da suscetibilidade do clone BRA100 de *M. massiliense* a desinfetantes diversos, como ortoftaldeído (OPA) e o ácido peracético, de forma a propor novas alternativas para desinfecção de instrumentais médicos ou odontológicos termossensíveis para contribuir à adequação de medidas proibitivas para o uso de soluções desinfetantes. Adicionalmente, é importante ressaltar a nova proposta de reclassificação taxonômica das espécies *M. massiliense* e *M. bolletii* como subespécies de *M. abscessus*, devido à alta similaridade fenotípica e genética entre esses micro-organismos¹⁶.

Referências

1. Witebsky FG, Conville PS. Rapidly growing mycobacteria. In: Borriello SP, Murray PR, Funke G, editors. Topley and Wilson's microbiology and microbial infections: bacteriology. Washington, DC: ASM Press; 2005. v. 2, p. 1236-69.
2. Carson LA, Bland LA, Cusick LB, Favero MS, Bolan GA, Reingold AL, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in water supplies of hemodialysis centers. *Appl Environ Microbiol.* 1988;54(12):3122-5.
3. Tiwari TS, Ray B, Jost KC Jr, Rathod MK, Zhang Y, Brown-Elliott BA, et al. Forty years of disinfectant-failure: outbreak of postinjection Mycobacterium abscessus infection caused by contamination of benzalkonium chloride. *Clin Infect Dis.* 2003;36(8):954-62.
4. Covert TC, Rodgers MR, Reyes AL, Stelma GN Jr. Occurrence of nontuberculous mycobacteria in environmental samples. *Appl Environ Microbiol.* 1999;65(6):2492-6.
5. Vijayaraghavan R, Chandrashekhar R, Sujatha Y, Belagavi CS. Hospital outbreak of atypical mycobacterial infection of port sites after laparoscopic surgery. *J Hosp Infect.* 2006;64(4):344-7.
6. Macadam SA, Mehling BM, Fanning A, Dufton JA, Kowalewska-Grochowska KT, Lennox P, et al. Nontuberculous mycobacterial breast implant infections. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(1):337-44.
7. Simmon KE, Pounder JI, Greene JN, Walsh F, Anderson CM, Cohen S, et al. Identification of an emerging pathogen, Mycobacterium massiliense, by rpoB sequencing of clinical isolates collected in the United States. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):1978-80.
8. Sampaio JL, Viana-Niero C, de Freitas D, Höfling-Lima AL, Leão SC. Enterobacterial repetitive intergenic consensus PCR is a useful tool for typing Mycobacterium chelonae and Mycobacterium abscessus isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;55(2):107-18.
9. Sampaio JL, Chimara E, Ferrazoli L, da Silva Telles MA, Del Guercio VM, Jericó ZV, et al. Application of four molecular typing methods for analysis of Mycobacterium fortuitum group strains causing post-mammoplasty infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(2):142-9.
10. Padoveze MC, Fortaleza CM, Freire MP, Brandão de Assis D, Madalosso G, Pellini AC, et al. Outbreak of surgical infection caused by nontuberculous mycobacteria in breast implants in Brazil. *J Hosp Infect.* 2007;67(2):161-7.

11. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta sobre infecções por micobactéria não tuberculosa após videocirurgia [documento da Internet]. Brasília, DF: ANVISA; 2007 [citado 7 mar 2007]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/2007/070307.htm>
12. Viana-Niero C, Lima KV, Lopes ML, Rabello MC, Marsola LR, Brilhante VC, et al. Molecular characterization of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* in isolates collected from outbreaks of infections after laparoscopic surgeries and cosmetic procedures. *J Clin Microbiol*. 2008;46(3):850-5.
13. Cardoso AM, Martins de Sousa E, Viana-Niero C, Bonfim de Bortoli F, Pereira das Neves ZC, Leão SC, et al. Emergence of nosocomial *Mycobacterium massiliense* infection in Goiás, Brazil. *Microbes Infect*. 2008;10(14-15):1552-7.
14. Duarte RS, Lourenço MC, Fonseca Lde S, Leão SC, Amorim Edell, Rocha IL, et al. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. *J Clin Microbiol*. 2009;47(7):2149-55.
15. Lorena NSO, Duarte RS, Pitombo MB. Infecção por micobactérias de crescimento rápido após procedimentos videocirúrgicos: a hipótese do glutaraldeído. *Rev Col Bras Cir*. 2009;36(3):266-7.
16. Leão SC, Tortoli E, Viana-Niero C, Ueki SY, Lima KV, Lopes ML, et al. Characterization of mycobacteria from a major Brazilian outbreak suggests that revision of the taxonomic status of members of the *Mycobacterium chelonae*-*M. abscessus* group is needed. *J Clin Microbiol*. 2009;47(9):2691-8.

Abstract

Rapidly growing mycobacteria (RGM) are opportunistic microorganisms and widely distributed into aqueous environment and soil. Human RGM infections are usually associated with contaminated solutions or medical instruments used during invasive procedures. RGM postsurgical infections have recently emerged in Brazil and have caused national alert, considering the risk factors and epidemiological aspects. This study aimed at analysing the main factors linked to the recent RGM outbreaks, with focus on the national epidemic of *Mycobacterium massiliense* infections related to the BRA100 strains resistant to 2% glutaraldehyde commercial solutions commonly used for preoperative high-level disinfection. Based on previous studies and laboratorial results of assays and collaborations, it has been observed that the cases have been associated with videolaparoscopy for different applications and elective esthetic procedures, such as lipoaspiration and mammary prosthesis implant. Furthermore, outbreaks between 2004 and 2008 and the epidemic in Rio de Janeiro state may be considered particular Brazilian events. Although there are a few epidemiological published studies, some hypotheses based on common aspects related to most national nosocomial occurrences are possible, such as lack of protocols for cleaning and high-level disinfection, use of 2% glutaraldehyde as high-level disinfectant for surgical instruments, and dissemination of *M. massiliense* BRA100 by unknown mechanisms.