

SECRETÁRIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
INSTITUTO ADOLFO LUTZ

LEILA GRASIELE DE ARAÚJO COELHO

**OCORRÊNCIA DE MICOBACTÉRIAS NÃO CAUSADORAS DE
TUBERCULOSE NO BRASIL**

Campinas

2016

LEILA GRASIELE DE ARAÚJO COELHO

**OCORRÊNCIA DE MICOBACTÉRIAS NÃO CAUSADORAS DE
TUBERCULOSE NO BRASIL**

Trabalho de conclusão do Programa de Aprimoramento Profissional apresentado como requisito para a obtenção do Certificado de Conclusão do Programa 2016 do Instituto Adolfo Lutz.

Orientador: Gleize Villela

Campinas

2016

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Agradeço aos meus Pais, que apesar de todas as dificuldades me fortaleceram e que para mim são muito importantes.

Agradeço meu esposo Ricardo e minha filha Maria Clara, que com muito carinho e apoio não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Aos meus amigos, companheiros de trabalhos que fizeram parte do meu aprendizado e que vão continuar presentes em minha vida.

Ao Instituto Adolfo Lutz pelo ambiente profissional, educativo e amigável que proporciona.

A minha orientadora e pesquisadora Gleize Villela, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

A todas as pessoas que de alguma maneira contribuíram com o desenvolvimento deste trabalho dando suporte técnico, profissional ou pessoal.

Meu sincero MUITO OBRIGADA!

RESUMO

O gênero *Mycobacterium* é constituído pelas espécies do complexo *M. tuberculosis* (CMTB) e as espécies de micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT). Até o momento 175 espécies e 13 subespécies foram descritas, sendo que grande parte destas espécies está associada a doenças no homem e animais. Os objetivos desse estudo foram conhecer a diversidade e características das espécies de MNT, além da ocorrência das espécies de MNT no Brasil e os fatores associados às micobacterioses no país. Trata-se de uma revisão bibliográfica, conduzida através de consultas aos manuais e artigos científicos selecionados através dos bancos de dados da Scielo e da Bireme, a partir das fontes Medline e Lilacs. Conclui-se que houve uma grande redução no número dos casos de micobacterioses no Brasil; em função principalmente dos novos métodos moleculares de identificação das MNTs, os quais tem permitido a identificação de diversas novas espécies, além do incremento significativo do diagnóstico das doenças e infecções causadas por estas micobactérias.

Palavras Chaves: Micobactérias não Tuberculosas - Micobacterioses - Brasil

ABSTRACT

The genus *Mycobacterium* consists of the species of the *M. tuberculosis* complex (CMTB) and of the non-tuberculous *Mycobacterium* species (NTM). To date, 175 species and 13 subspecies have been described, most of which are associated to diseases in man and animals. The objectives of this study were to know the diversity and characteristics of the NTM species, and to broach the occurrence of MNT species in Brazil, including the factors associated to the mycobacteriosis cases over the country. This research is a bibliographical review, which was conducted through the consultation of scientific manuals and articles selected through the scielo and bireme databases, from Medline and Lilacs sources. It was concluded that there was a great reduction in the number of mycobacterial cases in Brazil; Mainly due to the new molecular methods of identification of MNTs, which has allowed the identification of several new species, besides the significant increase in the diagnosis of the diseases and infections caused by these mycobacteria.

Key Words: Non-tuberculous mycobacteria - Mycobacteriosis – Brazil

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Diferenciação macroscópica de MNT e CMTB baseado no aspecto do crescimento da colônia	25
FIGURA 2 - Diferenciação microscópica do CMTB e MNT em lâmina ao microscópio	26
FIGURA 3 - Fluxograma das provas de identificação de micobactérias e diferenciação do CTMB das MNT usadas atualmente no Instituto Adolfo Lutz.....	27
FIGURA 4 - Distribuição dos casos suspeitos de infecção por MCR associados a procedimentos invasivos no Brasil entre os anos de 1998 e 2009	38
FIGURA 5 - Distribuição dos casos de infecção por MCR associadas a procedimentos invasivos, por regiões do Brasil, no período de 2010 a 2014.....	39

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Origem histórica dos nomes das principais micobactérias.....	11
QUADRO 2 - Classificação clínica das micobactérias em relação agente – hospedeiro.....	12
QUADRO 3 - Classificação das MNT de acordo com o tempo de crescimento e pigmentação.....	15
QUADRO 4 - Classificação de algumas espécies de MNT de acordo com a Patogenicidade.....	16
QUADRO 5 - Critérios para estabelecer o diagnóstico das doenças por MNT	22
QUADRO 6 - Tratamento das MNT pulmonares mais freqüentes no estado de São Paulo (2008-2013)..	33
QUADRO 7 - Esquemas de tratamento recomendado de acordo com as espécies e forma clínica, considerando as drogas disponíveis.....	35

LISTA DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BAAR - Bacilo Álcool-Ácido Resistente
BCG - Bacillus Calmette-Guérin
BK – Bacilo de Koch
CMTB - Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
MAC - Complexo *M. avium*
MCL - Micobactérias de Crescimento Lento
MCR - Micobactérias de Crescimento Rápido
MNT - Micobactérias Não Tuberculosa
MS – Ministério da Saúde
NASBA - Nucleic Acid Sequence-Based Amplification
Pb – Pares de bases
PCR - Polimerase Chain Reaction
PNB - Ácido P-nitrobenzóico
PRA - Restriction Enzyme Analysis
SDA - Strand Displacement Amplification
TB – Tuberculose
UVC - Ultravioleta de Ondas Curtas

Sumário

INTRODUÇÃO.....	10
DESENVOLVIMENTO	11
1. Origem do gênero <i>Mycobacterium</i>	11
1.1 Relação Agente Hospedeiro	13
1.2. Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
2. Micobactérias não Causadoras Tuberculose (MNT)	15
2.1. Características	15
2.2. Espécies	18
2.3. Habitat	19
2.3.1. Propostas para redução de MNT da água	21
2.4. Diagnóstico Laboratorial	22
2.4.1. Identificação e Diferenciação do CMTB e MNT	25
2.5 Patogenicidade	30
2.5.1 Forma clínica pulmonar e pleural	30
2.5.2. Linfadenite.....	31
2.5.3. Infecções em tecidos moles	32
2.5.4. Doença disseminada.....	32
2.6. Tratamento	33
3. Brasil	36
3.1 Surtos de micobacterioses no país.....	37
CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	43

INTRODUÇÃO

Mycobacterium é o único gênero da família Mycobacteriaceae, que faz parte da ordem Actinomycetales, e é constituído pelas espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) e as diferentes espécies de micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) (Nunes 2014).

Fazem parte do gênero *Mycobacterium* apenas as espécies que apresentam álcool-ácido resistência, estrutura de ácidos micólicos e alto conteúdo de guanina e citosina no DNA (62-70%), com exceção do *Mycobacterium leprae* que tem cerca de 60% (Lima, 2014).

Embora as micobactérias tenham sido no passado classificadas como gram positivas, na rotina laboratorial não são coradas pela coloração de Gram, mas sim pelos métodos de Ziehl-Neelsen ou de Kinyoun. Ambos os métodos são baseados na capacidade das micobactérias em resistir a descoloração com álcool-ácido e apresentar uma coloração vermelha do corante carbolfucsina (Wildner *et al*, 2011). Assim, as micobactérias são denominadas bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), pois resistem à descoloração com álcool-ácido, devido ao conteúdo lipídico de sua parede celular (Nunes, 2014).

Os ácidos micólicos presentes na parede das micobactérias são os principais responsáveis pela sua propriedade de resistência à descoloração com álcool-ácido, sua elevada hidrofobicidade em meio líquido, a resistência aos desinfetantes e antibióticos, sobrevivência intracelular e à dissecação (Cerca, 2010 e Mota, 2011).

A maioria das espécies apresenta-se por bastonetes finos, aeróbios, com crescimento lento, geralmente de vida livre ou patógenos de vertebrados. Algumas espécies de *Mycobacterium* podem ser confundidas com outros gêneros relacionados como *Corynebacterium spp*, *Nocardia spp* ou *Rhodococcus spp* (Gomes, 2013).

O grupo das micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) é composto pelas espécies que não causam a tuberculose (TB), mas que podem causar diversas micobacterioses no homem (Barreto e Campos, 2000).

Este estudo foi elaborado com o objetivo de realizar uma revisão sobre a diversidade de espécies de MNTs e a ocorrência das micobacterioses no Brasil, identificando as novas espécies e a importância dos métodos de identificação e diagnóstico das doenças e infecções causadas por estas micobactérias.

DESENVOLVIMENTO

1. Origem do gênero *Mycobacterium*

Foram encontradas evidências de tuberculose em ossos humanos pré-históricos na Alemanha 8000 AC. Por ter causa desconhecida na época, a doença assim como diversas outras, era vista como um castigo. Essa visão, no entanto, foi desmistificada por Hipócrates, na Grécia em XXX AC, quando o estudioso mostrou que a tuberculose era algo natural e passou a denominá-la de Tísica (Rolla, 2013).

Foi em 1873 que o médico norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen identificou o agente responsável pela lepra que posteriormente possuía muita semelhança com o bacilo da tuberculose descoberto nove anos depois (Gomes, 2013). Em 1882 quando se iniciaram estudos da anatomia, foi que a doença recebeu seu nome atual, descoberta pelo bacteriologista Robert Koch, sendo a bactéria denominada *Mycobacterium tuberculosis* (Rolla, 2013).

Em 1890 ocorreu um importante avanço na pesquisa da tuberculose por Ehrlich, Ziehl e Neelsen, com a descoberta da característica de álcool-ácido resistência desses microrganismos, a coloração de Ziehl-Neelsen e a diferenciação entre o bacilo aviário e o bacilo humano por Rivolta e Maffucci. O isolamento do *M. bovis* por Theobald Smith ocorreu em 1902. Calmette e Guérin do Instituto Pauster, entre 1908 e 1920 utilizaram um meio de cultivo para atenuar a virulência do *M. bovis*, que proporcionou a base para o desenvolvimento da vacina BCG, utilizada pela primeira vez em 1921 e ainda utilizada até hoje (Gomes, 2013 e Rolla, 2013).

Aronson descreveu e nominou o *Mycobacterium marinum* em 1926 na Filadélfia, como uma doença em peixes de água salgada. Em 1938 foi relatado dois casos de mulheres com abscessos superficiais onde foram observados bacilo ácido

resistentes de crescimento rápido e nomeados como *Mycobacterium fortuitum*, por Costa Cruz e Freeman (Opromolla e Diltor, 2008).

Outro marco importante foi em 1944 por Waksman, com a descoberta da estreptomicina, um antimicrobiano que ainda é utilizado no tratamento de micobactérias (Gomes, 2013).

Várias outras investigações tornaram mais conhecido o gênero, e identificando cada vez mais espécies: em 1943 o *Mycobacterium avium* foi reconhecido como patógeno humano; em 1948 o *Mycobacterium ulcerans* foi publicado com quatro casos da nova doença; em 1951, houve caso de doença disseminada atribuída ao *Mycobacterium intracelulare*; em 1953 Buhler e Pollak avaliaram dois casos de doença por “bacilos amarelos” e denominaram de *Mycobacterium kansasii* (Opromolla e Diltor, 2008).

Timpe e Runyon em 1954 descreveram uma classificação para as micobactérias que não pertenciam ao complexo *M. tuberculosis* e eram denominadas micobactérias atípicas, divididas em quatro grupos: as fotocromogênicas, escotocromogênicas, não fotocromogênicas e as micobactérias de crescimento rápido. A classificação usada atualmente é fundamentada nessa classificação de Runyon (Macedo e Henriques, 2009).

QUADRO 1. Origem histórica dos nomes das principais micobactérias.

Micro-organismo	Origem histórica
<i>Mycobacterium</i>	mycos, um “fungo” e bakterion, um “bastão pequeno” (um bastão semelhante a fungo)
<i>M. abscessus</i>	abscessus, um “abscesso” (aquele que causa formação de abscessos)
<i>M. avium</i>	avis, de “aves” (causa doença semelhante à tuberculose em aves)
<i>M. chelonae</i>	chelonae, uma “tartaruga”
<i>M. fortuitum</i>	Fortuitum, “casual ocidental” (refere-se ao fato de ser um patógeno oportunista)
	haema, de “sangue” e philus, de “amante”

<i>M. haemophilum</i>	(necessita de sangue ou hemina para o crescimento in vitro)
<i>M. intracellulare</i>	intra, “dentro e cella, de pequena sala (localização intracelular das micobactérias)
<i>M. kansasii</i>	Kansasii, de “Kansas” (região onde o microrganismo foi isolado)
<i>M. marinum</i>	marinum, “de mar” (relacionada à águas doce e salgada contaminadas)
<i>M. tuberculosis</i>	tuberculum, um “pequeno inchaço” ou tubérculo (refere-se à formação de tubérculos principalmente em pulmões de pacientes infectados)

Fonte: Adaptado de Murray, 2009.

1.1 Relação Agente Hospedeiro

As micobactérias também podem ser classificadas de acordo com sua relação com o hospedeiro, em parasita intracelular obrigatório, parasita intracelular facultativo e parasita saprofítico.

Parasita intracelular obrigatório são aquelas espécies que apenas conseguem se reproduzir no interior de outras células, como o *M. leprae* e *M. lepraemurium*. O parasita intracelular facultativo são espécies que não dependem do hospedeiro para sobreviver e a principal célula que serve de hospedeiro para essas micobactérias são os macrófagos, como a maioria das micobactérias patogênicas (*M. avium*, *M. bovis*, *M. tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum* e *M. fortuitum*). O parasita saprofítico é a maioria das espécies não patogênicas, que sobrevivem absorvendo substâncias orgânicas normalmente provenientes de matéria orgânica em decomposição como, *M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. butyricum*, *M. gordonae* (Gomes, 2013).

QUADRO 2. Classificação clínica das micobactérias em relação agente – hospedeiro.

Grupos	Exemplos
1. Patógeno Obrigatório	<i>M. tuberculosis, M. bovis, M. leprae.</i>
2. Patógeno cutâneo	<i>M. marinum, M. ulcerans.</i>
3. Patógeno oportunista	<i>M. kansasii, M. avium intracellulare, M. xenopi.</i>
4. Não ou raramente patógeno	<i>M. gordonae, M. smegmatis.</i>
5. Patógeno Animal	<i>M. lepraemurium, M. caprae, M. pinnipedi.</i>

Fonte: Adaptado de Gomes, 2013

1.2. Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

O Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CTMB), é formado pelas espécies capazes de causar a doença chamada tuberculose (TB) no homem e diferentes animais (Barreto e Campos, 2000).

O CMTB é composto por espécies muito similares que apresentam 99,9% de identidade genética, no entanto, apresentam diferenças fenotípicas, epidemiológicas e de patogenicidade. Pertencem ao complexo, o *M. tuberculosis* (causa a TB no homem), *M. leprae* (agente etiológico da hanseníase), *M. bovis* (causa TB em bovinos e outros mamíferos), *M. africanum* (causa a TB clássica mas é isolado na África), *M. microti* (causa a doença em roedores e homem), *M. pinnipedi* (patógeno para os pinípedes, como focas e leões marinhos.) e *M. caprae* (patógeno para os caprinos). *M. canetti* ainda não foi reconhecido como uma espécie do complexo (Falkinham III, 2015).

A tuberculose é uma doença infecciosa que acomete, principalmente os pulmões, mas pode ocorrer em qualquer outro órgão do corpo humano. No Brasil, quase todos os casos de tuberculose têm como agente etiológico o *M. tuberculosis* conhecido como bacilo de Koch (BK) e, muito raramente, a tuberculose tem sido relacionada ao *M. bovis*. As espécies *M. africanum*, *M. microti* e *M. canetti*, têm sido identificadas em outras partes do mundo (MS, 2008).

2. Micobactérias não Causadoras Tuberculose (MNT)

2.1. Características

As micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) possuem morfologia diferente de acordo com a espécie e subespécie, em relação ao tamanho, forma e padrão de coloração. Podem ser observados bacilos alongados, compridos e achatados, coco-bacilos, com coloração uniforme ou coloração “zebrada”, em algumas espécies podem ser muito polimórficos (Pneumologia Paulista, 2009).

São bacilos imóveis, aeróbios ou microaerofílicos, retos ou ligeiramente curvos, não formadoras de esporos, e geralmente não são encapsulados, e medem de 1 a 10 µm de comprimento por 0,2 a 0,6 µm de largura (Barretto, 2013).

A análise microscópica da lâmina corada por ziehl-Neelsen permite confirmar a presença de bacilos avermelhados (BAAR). As MNT diferem das micobactérias do complexo *M. tuberculosis* (CMTB), pois podem se apresentar com várias formas e tamanhos diferentes, a maioria não possui formação de corda e apresentam-se como bacilos isolados e em grande quantidade na lâmina (ANVISA, 2013).

Em análise macroscópica do meio de cultura as colônias são variáveis, geralmente apresentando colônias arredondadas de consistência mucóide, com superfície lisa e aspecto úmido. Algumas espécies podem apresentar colônias secas e opacas, semelhante ao CMTB (Mota, 2011).

Diferentemente das micobactérias do CMTB as MNT não são transmitidas de pessoa a pessoa, mas a principal via de transmissão documentada tem sido os aerossóis de águas e soluções contaminadas e transmissão por procedimentos invasivos através de contato com equipamentos médicos contaminados (Pedro *et al*, 2008).

Nos últimos 60 anos foram propostas diversas classificações para micobactérias em diferentes características como genótipo, patogenicidade, origem, tempo de crescimento, relação agente-hospedeiro e habitat. No entanto as mais aceitas foram quanto ao tempo de crescimento e pigmentação e a patogenicidade (Emmerick, 2013).

Atualmente as MNT são classificadas em quatro grupos, de acordo com suas características fenotípicas, pela produção ou não de pigmentos carotenóides e pelo

tempo de crescimento das colônias em meio sólido (Secretária Estadual de Saúde, 2005).

QUADRO 3. Classificação das MNT de acordo com o tempo de crescimento e pigmentação.

Grupo	Pigmentação e tempo de crescimento	Sigla
I	Caracterizam-se pelo crescimento lento das colônias e por serem fotocromógenas (colônias que desenvolvem pigmento amarelo somente quando expostas à luz). Ex: <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> .	CLF
II	Caracterizam-se pelo crescimento lento das colônias e por serem escotocromógenas (colônias que desenvolvem pigmento tanto na luz como no escuro). Ex: <i>M. gordonae</i> , <i>M. szulgai</i> .	CLE
III	Caracterizam-se pelo crescimento lento das colônias e por serem acromógenas (colônias não produzem pigmento). Ex: <i>M. avium</i> , <i>M. terrae</i> .	CLA
IV	Caracterizam-se pelo crescimento rápido das colônias sendo que as colônias podem ser pigmentadas ou não. Ex: <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> .	CRF CRE CRA

Fonte: Nunes, 2014

Essa classificação é baseada no tempo de multiplicação das micobactérias em meio de cultura sólido. As micobactérias de crescimento lento (MCL) requerem mais de 7 dias para formar colônias visíveis em meio de cultivo sólido, enquanto que as micobactérias de crescimento rápido (MCR) formam colônias em até 7 dias (Gomes, 2013).

As micobactérias que produzem pigmento somente após a exposição à luz são chamadas de fotocromógenas, aquelas que produzem pigmento tanto no escuro quanto no claro são escotocromógenas, e as acromógenas são aquelas que não produzem pigmento em qualquer situação (Nunes, 2014).

O grupo de micobactérias de crescimento lento (MCL) apresenta-se como os patógenos mais importantes devido à extensão de virulência e amplitude de

disseminação, possuem aproximadamente 24 horas para tempo de geração. Enquanto as do grupo de micobactérias de crescimento rápido (MCR) eventualmente podem se apresentar patogênicas, são ubiqüitárias, apresentam aproximadamente de 2 a 12 horas para tempo de geração e possuem resistência inata para antibióticos e desinfetantes (Silva, 2010).

As MNT também podem ser classificadas pela sua patogenicidade como sendo potencialmente patogênicas e raramente patogênicas, de acordo com a sua capacidade de causar a doença no homem (Secretaria Estadual de Saúde, 2005).

QUADRO 4. Classificação de algumas espécies de MNT de acordo com a Patogenicidade.

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

Fonte: Adaptado de Pneumologia Paulista, 2009.

2.2. Espécies

Atualmente estão descritas 175 espécies e 13 subespécies de micobactérias, sendo que grande parte destas espécies está associada a doenças no homem e animais (Euzéby, 2016).

Dentre as MNT, existe o complexo *M. avium* conhecido como MAC, que agrupa as espécies *M. avium*, *M. avium subs. paratuberculosis*, *M. intracellulare* e *M. scrofulaceum*. O complexo *M. terrae* é formado pelas espécies *M. terrae*, *M. nonchromogenicum* e *M. triviale* (MS, 2008).

Podemos citar também o complexo *M. fortuitum* formado pelas espécies *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. chelonae* e *M. abscessus* e o Grupo *M. chelonae* composto por *M. chelonae*, *M. abscessus* e *M. immunogenum* (Cardoso, 2012 e Fontana, 2008).

Algumas espécies de MNT possuem características semelhantes e outras bem diferentes uma das outras. As *M. xenopi*, *M. phlei* e *M. chelonae* são as espécies mais termo resistentes, suportam água quente de chuveiro, banheiras e máquinas de gelo. O *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. avium* são as micobactérias com maior capacidade de formação de biofilme. E *M. abscessus*, *M. chelonae* e *M. immunogenum* são resistentes ao cloreto de benzalcônio, cloro, glutaraldeído, clorexidina e compostos organo-mercuriais (Nunes, 2014).

As micobactérias de crescimento rápido são as mais frequentes associadas à doença nosocomial, como *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. abscessus*. E as mais frequentes doenças pulmonares causadas por MNT são provocadas pelo complexo MAC (Barreto e Campos, 2000).

A espécie *Mycobacterium marinum* é um patógeno de peixes e a infecção pode ser transmitida ao homem quando inoculado através da pele por meio de arranhões ou ferimentos, quando em contato com tanques de peixes ou piscinas contaminadas, causando úlceras e abscessos na pele (Gomes, 2013).

2.3. Habitat

As MNT são saprófitas e estão amplamente distribuídas na natureza, podendo ser encontradas em água, solo, pedras, vegetais, poeiras, aerossóis, animais e no ser humano (Grillo *et al*, 2012).

Particularmente, essas micobactérias podem se multiplicar principalmente em água, sendo em diferentes fontes como água de superfície, recreação, residuais, subterrâneas e de torneiras (Junior, 2008).

Estudos apontaram a prevalência de várias espécies de micobactérias em água potável de abastecimento para o consumo, devido a alta resistência do gênero *Mycobacterium* aos desinfetantes usados no tratamento da água, incluindo cloro e ozônio, onde se observou isolamento de micobactérias em 69,89% das amostras analisadas de águas tratadas; conseguindo sobreviver por mais de 1 hora à exposição ao cloro em concentração de 4mg/L. Dentre as espécies mais isoladas em águas de abastecimento público foram *M. mucogenicum*, *M. kansasii*, *M. gordonae* e *M. flavescens* (Grillo *et al*, 2012; e Nunes, 2014).

Com a cloração para desinfecção residual e manutenção da qualidade da água ocorre a eliminação ou redução de outros microrganismos favorecendo o crescimento de bactérias resistentes ao cloro como as do gênero *Mycobacterium* (Grillo *et al*, 2012).

Além disso, são capazes de formar biofilme como um mecanismo de sobrevivência e assim a população pode persistir por longos períodos como colonizadores dos encanamentos em sistemas de distribuição e abastecimento de água (Junior, 2008).

O biofilme é formado quando a micobactéria é capaz de aderir à superfície e se multiplicar, formando agregados que podem conter também outras espécies bacterianas. Esses agregados protegem a bactéria da ação de desinfetantes e de serem “lavadas” pela força da água da tubulação. (Falkinham III *et al*, 2015).

A maioria das MNT é capaz de multiplicar-se mesmo em más condições temperaturas extremas e grandes variações de pH, resultando na contaminação de águas de chuveiros, banheiras, máquinas de gelo. Além disso, as maiorias das espécies tornam-se resistentes ao glutaraldeído e aos processos de cloração no

tratamento de água de piscinas ou para consumo humano, e sobrevivem a baixos níveis de oxigênio e nutrientes nessas águas, permitindo a permanência dessas micobactérias nos sistemas de distribuição de água por maior período de tempo (Junior, 2008 e Wildner *et al*, 2011).

A água contaminada de chuveiros tem sido uma preocupação em saúde pública, podendo levar a população ao risco de exposição prolongada de microrganismos potencialmente patogênicos. Os chuveiros fornecem um nicho ideal para a formação de biofilmes, principalmente nas borrachas e mangueiras. As MNT são dispersas pela passagem da água pela mangueira e os aerossóis formados são inalados e atingem o trato respiratório inferior (Silva, 2010).

De acordo com estudo de distribuição do complexo MAC no ambiente doméstico, apontou que MAC foi isolado apenas da água dos chuveiros, e não em outras fontes de água na casa, e a prevalência da contaminação nos chuveiros foi significativamente maior na casa de pacientes com doença pulmonar por MAC do que na casa de indivíduos saudáveis (Junior, 2008)

Já foram também encontradas e isoladas espécies de micobactérias do complexo *M. avium* em alimentos e produtos de origem animal (Nunes, 2014).

Algumas MNT possuem capacidade de habitar e causar infecções em animais (aves, suínos e bovinos) domésticos ou silvestres e o contato com estes animais, suas excreções no criatório e a ingestão de alimentos e produtos de origem animais contaminados agrega estes microrganismos oportunistas a um risco potencial para o homem (Freitas *et al*, 2001).

O *M. chelonae*, *M. intracellulare*, *M. marinum*, *M. nonchromogenicum* e outras micobactérias tem sido isoladas de lesões granulomatosas em animais de sangue frio. A espécie *M. avium subsp avium* foi isolada em lesões tuberculosas em aves, em animais domésticos, também em animais silvestres (Gomes, 2013).

Algumas micobactérias de crescimento rápido foram encontradas em clínicas e hospitais, na água utilizada para tratamento de hemodiálise em pacientes renais crônicos, espécies como *Mycobacterium abscessus*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum* e *M. goodii*. Sendo de grande importância o controle da água e desinfecção sistemática dos componentes de diálise (Fontana, 2008).

Alguns estudos em surtos hospitalares demonstraram que a água utilizada nos serviços, na limpeza dos equipamentos, para fazer gelo, no preparo de soluções, na

diálise e higienização das mãos, vem sendo uma fonte usual para algumas espécies MNT (Barreto e Campos, 2000).

A maioria das micobactérias provenientes de fontes naturais, água e solo não são patogênicos para humanos, entretanto algumas espécies têm condições de desenvolverem em qualquer órgão, tecido ou sistema do corpo humano, acometendo principalmente pele e tecido subcutâneo (Pneumologia Paulista, 2009).

Os humanos estão expostos ao contacto com as MNT, ao inalar ou ingerir partículas do ambiente, alimentos ou água contaminados; sendo assim é comum a colonização temporária ou permanente no trato respiratório ou digestivo por estes organismos (Cerca, 2010).

Algumas espécies são agentes etiológicos de infecções de pele e tecidos moles, transmitidos por infecções pós-cirúrgicas, como procedimentos estéticos (mesoterapias e lipoescultura), abscessos após injetáveis, associação ao uso de cateteres, pela inoculação direta de ambientes aquáticos, por traumas e feridas cirúrgicas (Furini *et al*, 2010).

Já foram encontradas e isoladas MNT em várias localizações no homem como na pele, ouvido externo, narina, orofaringe, gengivas, saliva, fezes, urina, escarro, genitália externa, tanto masculina quanto feminina. Normalmente as MNT nestas localizações atuam como saprófitos, mas dependendo das condições do meio em que vivem, podem causar infecções e doenças de importância clínica (Grillo *et al*, 2012).

2.3.1. Propostas para redução de MNT da água

A filtração da água ajuda a reduzir o número de MNT mas sem a substituição dos filtros regularmente (a cada 3 semanas) o filtro pode tornar-se uma fonte de contaminação. As MNT podem se aderir e crescer sobre o filtro, utilizando os compostos orgânicos que ficam retidos como fontes de carbono e nutrientes, ainda que o filtro seja impregnado com material antimicrobiano (Wildner *et al*, 2011).

O número de MNT na água de consumo é maior em sistemas com maior turbidez da água, provavelmente por causa da adesão das bactérias às partículas de solo, influenciada pela hidrofobicidade. Assim, a redução da turbidez é esperada a

reduzir o número de MNT em água de sistema de tratamento e água de consumo doméstico (Junior, 2008).

Estudos mostraram que membros do gênero *Mycobacterium* são susceptíveis a radiação ultravioleta de ondas curtas (UVC), onde houve a redução do número de MNT em um aquário de peixes. Pode ser um método viável para reduzir o número de MNT também no sistema de distribuição de água, encanamentos de edifícios e casas, mas esse método requer avaliação criteriosa. Como a radiação UV é mutagênica, o tratamento poderia levar a uma seleção de mutantes entre os sobreviventes (Falkinham III, 2015).

A alta hidrofobicidade das micobactérias já podem ser explorados como um alvo para remoção seletiva dessa bactéria da água. As MNT são quase totalmente removidas (>99,9 %) a partir de uma suspensão aquosa por solventes orgânicos tais como hexadecano e filtros cobertos com parafina poderiam ser usados para remover MNT da água, aerossóis ou poeiras, pela adesão seletiva da bactéria ao material hidrofóbico (Falkinham III, 2015).

2.4. Diagnóstico Laboratorial

A correta identificação da espécie de MNT é essencial para o diagnóstico e tratamento da infecção e para estudos epidemiológicos, especialmente em casos de surtos.

Alguns pacientes apresentam cultura positiva para micobactéria, mas apenas caracterizam colonização transitória e não desenvolvem doença ou infecção, por isso o diagnóstico deve ser cauteloso. Recomenda-se utilizar os critérios clínicos e microbiológicos estabelecidos pela Associação Torácica Americana, sendo necessário pelo menos um desses critérios para se estabelecer o diagnóstico de MNT: 1 - Pelo menos três culturas de secreções respiratórias positivas com crescimento da mesma MNT; 2 - Isolamento de MNT em espécime nobres, como de autópsia ou de biópsia; 3 - Uma cultura de secreção respiratória positiva associada a uma histologia com granuloma de tecido e/ou presença de BAAR (Dalcomo, 2014).

O quadro 5 mostra os critérios necessários para cada tipo de doença com os diferentes tipos de espécimes biológicos de acordo com local de onde foram obtidos.

São considerados estéreis os líquidos: peritônio, pericárdico, sinovial, pleural, líquido, gânglio linfático, sangue, medula óssea, biópsias ou espécime coletado por punção de sítio fechado. No entanto, esses materiais só poderão ser considerados estéreis desde que a coleta seja feita com os devidos cuidados de assepsia (Secretaria Estadual da Saúde, 2005).

QUADRO 5. Critérios para estabelecer o diagnóstico das doenças por MNT.

	Espécimes Biológicos	Critério Laboratorial
Doença Pulmonar	Escarro	Três culturas positivas com baciloscopias negativas ou duas culturas positivas com uma baciloscopia positiva (ano).
	Lavado brônquico	Uma baciloscopia e cultura positiva ou apenas uma cultura positiva.
	Biópsia de pulmão	Uma cultura positiva e/ou exame anatomopatológico com formação de granuloma inflamatório com ou sem BAAR.
Doença de pele e tecidos moles	Nódulo fechado	Uma cultura positiva obtida por aspiração da lesão ou biópsia da lesão.
	Múltiplas lesões abertas	Culturas positivas de biópsias coletadas de múltiplas lesões.
	Única lesão aberta	Pelo menos uma cultura positiva de biópsia ou secreção e um anatomopatológico com processo inflamatório granulomatoso.
Linfadenite	Punção com agulha fina ou gânglio obtido por excisão cirúrgica	Uma cultura positiva.
	Secreção de gânglio	Três culturas positivas.
Doença do globo ocular	Secreção da lesão	Três culturas positivas de amostras coletadas em dias distintos.
Doença do trato geniturinário	Urina	Três culturas positivas de amostras coletadas pela manhã em dias distintos.
Doença Disseminada	Sangue, medula óssea, biópsia.	Uma cultura positiva e/ou anatomopatológico de biópsia.

Fonte: Adaptado de Secretaria Estadual da Saúde, 2005

Para os pacientes com suspeita clínica de MNT, mas que não preencham os critérios de diagnósticos, devem ser consideradas as hipóteses de contaminação ou colonização por MNT, sendo necessário acompanhá-los até a confirmação ou exclusão da doença (Pneumologia Paulista, 2016).

O diagnóstico laboratorial de micobactérias se inicia pelos métodos tradicionais, como a baciloscopia, onde é possível identificar os bacilos em esfregaços da amostra corados pela técnica de Ziehl-Neelsen e a cultura, que realiza o isolamento e a multiplicação das micobacterias em meio de cultivo (Bona, 2011 e Calsolari, 2016).

A baciloscopia é um exame microscópico simples, de fácil execução e de baixo custo, onde se faz a pesquisa do bacilo álcool ácido resistente (BAAR) em um esfregaço de amostra clínica, preparado e corado com metodologia padronizada pela técnica de Ziehl-Neelsen (MS, 2010).

Utiliza-se a baciloscopia direta, onde a amostra de escarro espontâneo distendida diretamente na lâmina, como recomendado pelo ministério da saúde para diagnóstico de sintomáticos respiratório e/ou a baciloscopia com concentração da amostra, onde é confeccionada uma lâmina da amostra clínica processada e concentrada para cultura, recomendado pela MS para diagnóstico da tuberculose extrapulmonar (MS, 2008).

A confirmação do diagnóstico de micobacteriose exige a realização da cultura de espécimes provenientes do sítio afetado. A baciloscopia da amostra de escarro ou outros espécimes não substitui a cultura, desde que algumas MNT não aparecem na baciloscopia devido ao tipo de lesão pulmonar provocada no hospedeiro (Secretaria Estadual da Saúde, 2005).

A cultura é um método mais sensível e específico que o exame microscópico direto e é considerado o padrão ouro para o diagnóstico. Permite a multiplicação e isolamento de BAAR a partir de amostras clínicas pulmonares e extrapulmonares e a identificação da espécie (Opromolla e Diltor, 2008).

Os meios de cultura mais utilizados são os meios sólidos a base de ovos como, por exemplo, Lowenstein-Jensen e Ogawa Kudoh, com duração de até 8 semanas de incubação em estufa convencional. A cultura em meio líquido utilizada em sistemas automatizados tem sido considerada um avanço no isolamento das MNT, pois permite o isolamento de mais espécies de MNT consideradas mais

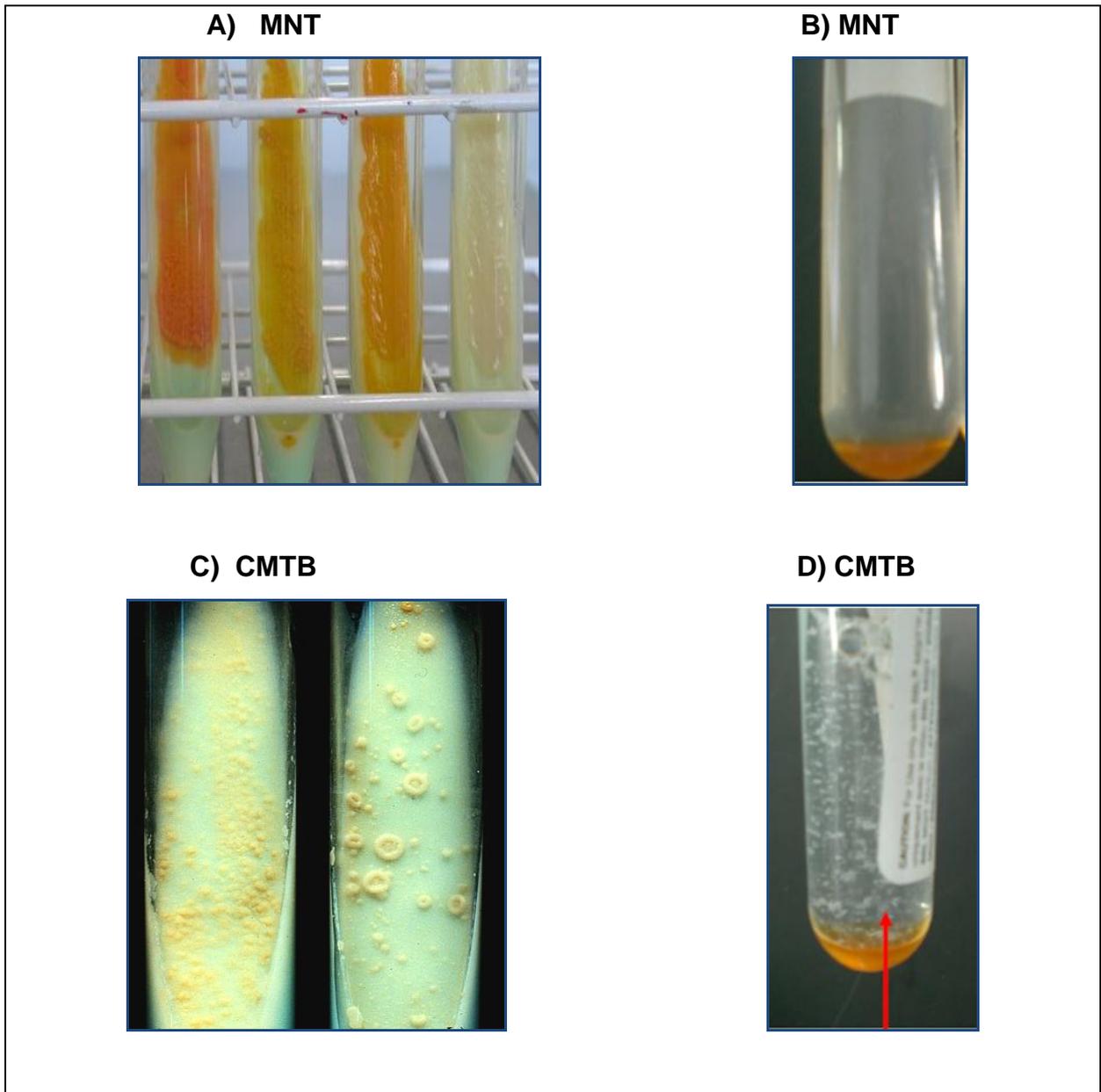
exigentes e com tempo de detecção da positividade menor do que os meios sólidos (MS, 2010).

2.4.1. Identificação e Diferenciação do CMTB e MNT

A partir do crescimento da micobactéria no meio de cultura é realizada a identificação presuntiva e diferenciação do CMTB e MNT. É realizada a fenotipagem das cepas com a triagem macroscópica e análise microscópica das colônias (Bona, 2011).

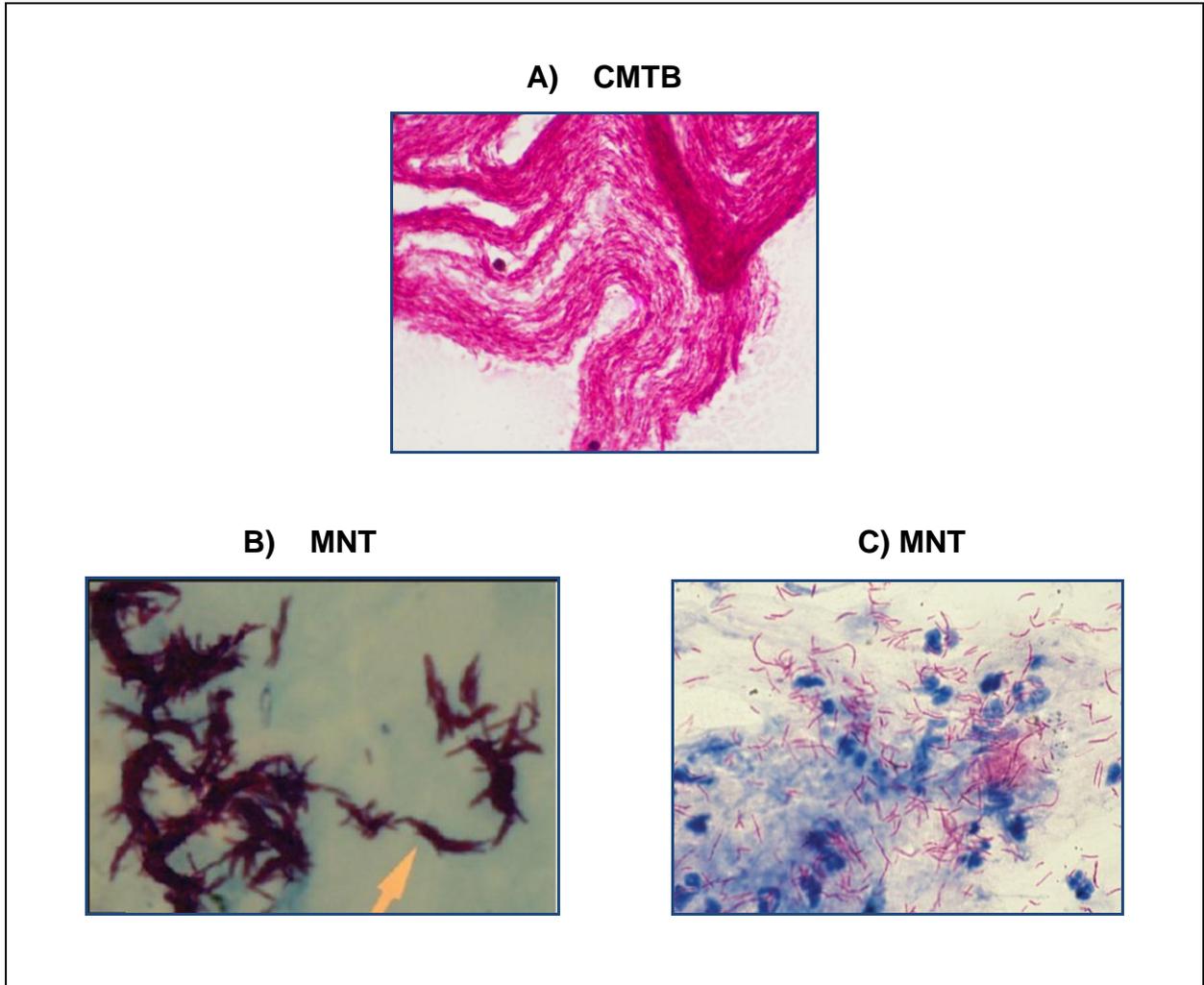
A análise macroscópica consiste na observação da morfologia, pigmentação e aspecto das colônias e as características de seu crescimento em meio de cultura. Em meio sólido as MNT apresentam colônias úmidas, cremosas ou secas, com crescimento liso ou irregular, podendo ser incolor ou coloração brilhante entre laranja a amarelo intenso. Em contraste, as micobactérias do CMTB apresentam sempre colônias secas e rugosas, com crescimento irregular, coloração creme, sem pigmento. Em meio líquido as MNT geralmente apresentam turvação do meio, enquanto o CMTB faz a floculação e precipitado no meio, como mostra a **(FIGURA 1)** (MS, 2008).

Na análise microscópica são observados os bacilos isolados, sua morfologia e detecção do fator corda. No CMTB são observados bacilos curtos com coloração avermelhada (BAAR) e na maioria das vezes esses bacilos formam aglomerados arranjados em um feixe na mesma direção denominado fator corda. Já as MNT apresentam bacilos com tamanhos e formas diferentes com coloração avermelhada (BAAR) dependendo da espécie. Uma característica da maioria das espécies é a presença de bacilos espalhados uniformemente na lâmina e não possuem fator corda. Algumas espécies podem formar uma estrutura semelhante ao fator corda porem mais frouxa que é denominada como pseudocorda **(FIGURA 2)** (ANVISA, 2013 e Bona, 2011).



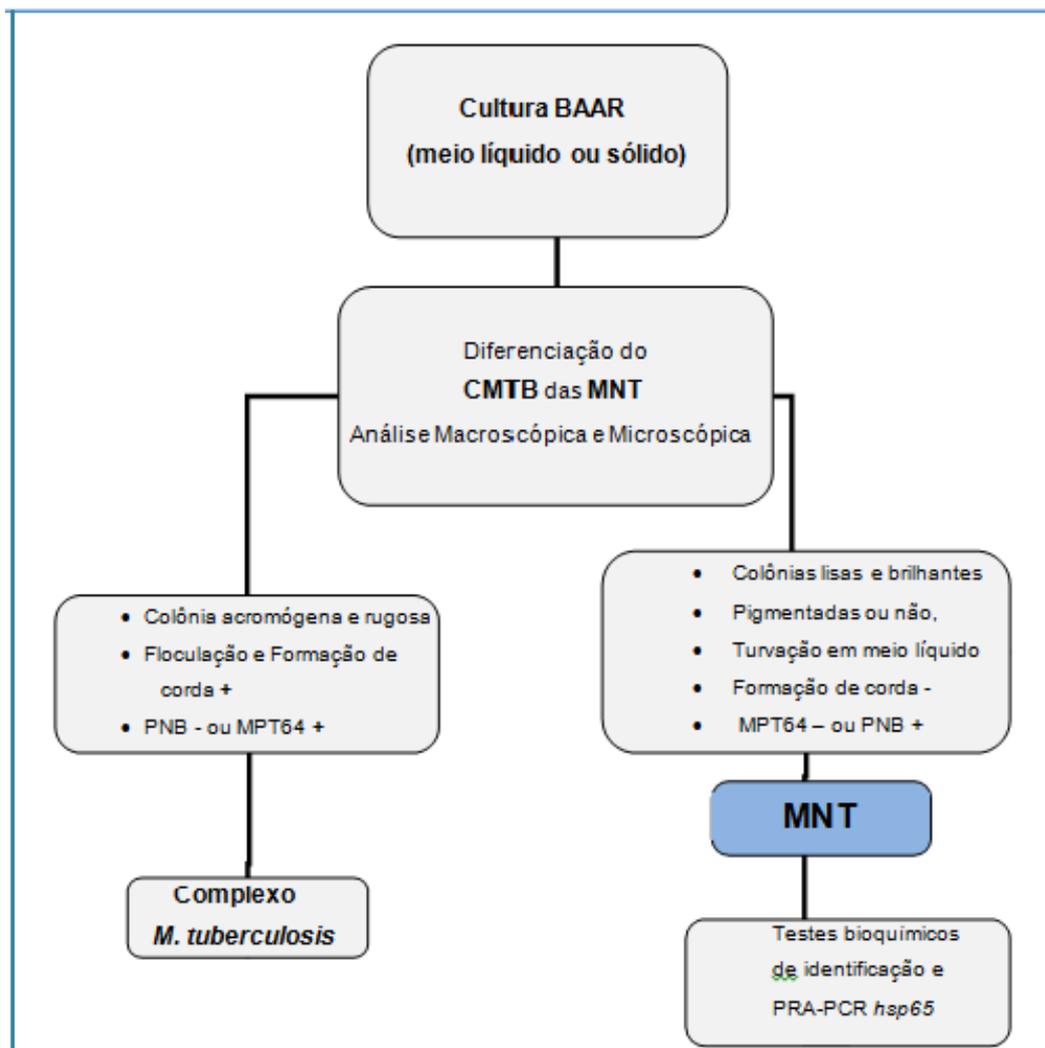
Fonte: <http://www.biomedicinabrasil.com/2011/07/micobacterias.html>

FIGURA 1. Diferenciação macroscópica de MNT e CMTB baseado no aspecto do crescimento da colônia. **A)** Crescimento típico (liso, brilhante e pigmentado) de MNT em meio Lowenstein-Jensen (LJ) contendo PNB. **B)** Crescimento de MNT (aspecto turvo) em meio líquido Middlebrook 7H9 (MGIT). **C)** Aspecto rugoso das colônias do CMTB em meio Lowenstein-Jensen. **D)** Crescimento do CMTB (Floculado) em meio Middlebrook 7H9 (MGIT).



Fonte: <http://www.biomedicinabrasil.com/2011/07/micobacterias.html>

FIGURA 2. Diferenciação microscópica do CMTB e MNT em lâmina ao microscópio.
A) Formação de efeito corda pelo CMTB. **B)** Pseudocorda formada por MNT.
C) Bacilos dispersos e isolados de MNT na lâmina.



Fonte: Adaptado de MS, 2008.

FIGURA 3. Fluxograma das provas de identificação de micobactérias e diferenciação do CTMB das MNT usadas atualmente no Instituto Adolfo Lutz.

A diferenciação entre CMTB e MNT pode ser realizada com a prova do crescimento em PNB, que consiste na adição do ácido p-nitrobenzóico (500 ug/mL) em meio Lowenstein-Jensen. Esse meio que inibe a multiplicação do CMTB, com o crescimento apenas das MNT (MS, 2008).

O TB Ag MPT64 é um teste imunocromatográfico, utilizado para identificação qualitativa do CMTB baseado na produção da proteína MPT64 excretada no meio de cultura apenas pelo CMTB. O ensaio utiliza o anticorpo monoclonal anti-MPT64 que fixados na membrana de nitrocelulose como material de captura nas linhas. Quando

em contato com o CTMB o antígeno é reconhecido com o aparecimento de duas linhas na membrana, indicando positividade ao teste (MS, 2010).

A identificação baseada apenas em características bioquímicas foi usada por muitos anos para a identificação de MNT, entretanto devido ao grande número de espécies descritas hoje em dia, novos métodos com maior poder discriminatório são necessários (ANVISA, 2013).

Uma combinação de alguns testes fenotípicos (tempo de crescimento, produção ou não de pigmentos e provas bioquímicas) e testes moleculares como PRA-PCR tem sido usados na rotina laboratorial (Secretária Estadual da Saúde, 2005).

Os testes bioquímicos padrão utilizados para identificação fenotípica das MNT são tempo de crescimento em meio sólido, pigmentação, catalase, hidrólise do tween 80, redução do telurito, utilização do ferro, produção de niacina, urease e redução do nitrato (Senna *et al*, 2011).

Os métodos moleculares têm proporcionado melhoria considerável na velocidade de identificação das MNT devido ao maior poder discriminatório e precisão destas ferramentas. Além do que possibilita a detecção de novas espécies de MNT, que ainda não foram fenotipicamente caracterizadas (Lima, 2014).

Os métodos como PCR (Polimerase Chain Reaction), NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) e SDA (Strand Displacement Amplification) são sistemas semiautomáticos de amplificação do DNA *in vitro*, que possibilita a identificação de micobactérias com alta sensibilidade e especificidade, por uma série de incubações em diferentes temperaturas, finalizando com reação imunoenzimática colorimétrica (MS, 2008).

De acordo com um estudo realizado em hospital de Clínicas no Brasil, os métodos baseados na PCR se mostraram altamente sensíveis e específicos, pois identificaram espécies de MNT pelos métodos moleculares em amostras com baciloscopia e cultura negativa (Calsolari, 2016).

O PRA (Restriction Enzyme Analysis) é um método molecular baseado em PCR onde utiliza o sequenciamento do gene *hsp65*, gene presente em todas as micobactérias mais uma sequência de nucleotídeos específicos para cada espécie; se inicia com a amplificação de 439 pb do gene *hsp65* por PCR, após ocorre à digestão do produto amplificado pelas enzimas de restrição *BstE II* e *Hae III*. É um

Método rápido e simples que permite com alta acurácia a identificação de várias espécies de MNT em uma única reação (Bona *et al*, 2011; Grillo, 2012 e MS, 2008).

Estudos apontam que a identificação de espécies por meio de técnicas convencionais é uma tarefa árdua e demorada que exige vários testes laboratoriais e recursos humanos altamente qualificados. Sendo assim destacam maior importância nos métodos moleculares para identificação de micobactérias do que a metodologia tradicional, principalmente devido à agilidade no diagnóstico, onde em até 48 horas se obtém a identificação da espécie, além de permitir a detecção de novas espécies que ainda não foram fenotipicamente caracterizadas (Calsolari, 2016 e UEKI *et al.*, 2005).

2.5 Patogenicidade

Algumas MNT são patógenos importantes de humanos, aves, peixes e mamíferos e as taxas de morbidade e mortalidade em humanos vêm aumentando significativamente nos dias de hoje, além de causar impactos econômicos na agricultura (Emmerick, 2013).

Ainda é variável o potencial de patogenicidade das espécies de MNT, algumas podem causar infecção pulmonar semelhante à tuberculose e infecções também extrapulmonares, em nódulos linfáticos associados à área infectada, em lesões localizadas como granulomas e também doença disseminada (Dalcomo, 2014 e Zamarioli, 2008).

2.5.1 Forma clínica pulmonar e pleural

Estudos apontam a doença pulmonar crônica como sendo a manifestação clínica mais frequente causada por MNT, correspondendo a 90% dos casos; com características clínicas bem semelhantes à tuberculose pulmonar, como sintomas de tosse crônica ou recorrente, expectoração e dispneia (Antunes *et al*, 2012 e Pedro *et al*, 2008).

Algumas micobactérias se apresentam aerossolizadas e quando inaladas possuem um papel importante na doença pulmonar. Pode ocorrer também a ingestão de material infectado, com colonização gastrointestinal e contaminação linfadenite por MNT principalmente em crianças (Barreto e Campos, 2000).

Os patógenos mais frequentes isolados em doença pulmonar crônica correspondem às espécies da MAC, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum* e seguidos de *M. kansasii*, e às espécies de CR, *M. abscessus* e *M. fortuitum* (Pedro *et al*, 2008).

A doença pulmonar pode ser dividida em três tipos: doença cavitária, doença nodular bronquiectásica e pneumonite de hipersensibilidade; com epidemiologia, curso clínico e manifestações radiológicas diferentes (Antunes *et al*, 2012).

Pacientes imunossuprimidos, com doença pulmonar pré-existente e com comorbidades, como diabetes mellitus, neoplasias, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasias, pneumoconioses, fibrose cística e cirrose hepática possuem fatores de risco, estando suscetíveis a infecções e doença pulmonar crônica por MNT (MS, 2008 e Pneumologia Paulista, 2016).

2.5.2. Linfadenite

A linfadenite é uma infecção pouco comum por MNT, sendo primariamente uma doença pediátrica (entre 1 e 5 anos) e extremamente rara em adultos não infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). É uma infecção nos gânglios cervicais, submandibulares e pré-auriculares; causados principalmente por *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense* e *M. haemophilum* (Antunes *et al*, 2012).

O diagnóstico definitivo de linfadenite por MNT requer cultura com identificação da micobactéria. Pode ser feito por um exame anatomopatológico compatível com granuloma caseoso com ou sem BAAR, e a excisão do linfonodo. (Secretaria Estadual de Saúde, 2005).

2.5.3. Infecções em tecidos moles

As doenças oculares que são causadas pelas MNT de crescimento rápido, como a úlcera de córnea e ceratites, em geral são precedidas de traumas ou uso de lentes de contato. Houve casos de infecção nosocomiais em cirurgias para correção de miopia (Secretaria Estadual de Saúde, 2005).

A maioria das espécies de MNT são capazes de ocasionar doença cutânea, óssea e dos tecidos moles; sendo o *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. marinum* e o *M. ulcerans* os principais agentes causadores. Normalmente as lesões de pele por MNT, ocorrem após traumatismos, fraturas e ou injeções (Antunes *et al*, 2012).

As micobactérias de crescimento rápido (MCR) apresentam principalmente infecções de pele e subcutâneo, como abscessos piogênicos, com reação inflamatória aguda; podendo evoluir para inflamação crônica, formação de nódulos, ulceração e fistulização (Fontana, 2008).

Há relatos de casos importantes de infecções causadas por micobactérias, em aplicações e cirurgias estéticas e cosméticas, cirurgias laparoscópicas e oftalmológicas, na administração parenteral de substâncias (vitaminas, extrato de córtex adrenal e lidocaína), terapia medicamentosa, hemodiálise, procedimentos diagnósticos, em tratamentos por acupuntura, e exames realizados com endoscópios (Silva, 2010).

2.5.4. Doença disseminada

A doença disseminada esta relacionada com pacientes que possuem alteração do sistema imunológico e acometem principalmente pacientes com AIDS e imunossuprimidos (transplantados, leucêmicos, doentes em uso de corticóides). As espécies encontradas e isoladas em doença disseminada foram do MAC, *M. chelonae*, *M. kansasii*, *M. hemofillum*, *M. abscessus* e *M. scrofulaceum* (Barreto e Campos, 2000).

2.6. Tratamento

Ainda está sendo estudado o tratamento ideal para doenças causadas por MNT, mas possuem esquemas terapêuticos que contenha um macrolídeo, como a claritromicina ou azitromicina os quais são mais eficientes (Campos, 2000).

É necessária a identificação correta das espécies de MNT para se iniciar o tratamento, uma vez que outros antimicrobianos específicos terão que ser selecionados com base na identificação das espécies e nos resultados de testes de sensibilidade (Bona *et al*, 2011).

Recomenda-se para as formas pulmonares o tempo de tratamento de 12 a 18 meses, com cultura negativa por, pelo menos 12 meses (Pneumologia Paulista, 2016).

QUADRO 6. Tratamento das MNT pulmonares mais frequentes no estado de São Paulo (2008-2013)

Espécies	Tratamento sugerido	Observações
M kansasii	R + H + E por 18 meses e/ou 12 meses de cultura negativa	Formas cavitárias: associar S por 6 a 12 meses Resistência à R: Cl
M avium M intracellulare M chimarae	Cl + R + E por 18 meses e/ou 12 meses de cultura negativa	Formas cavitárias: associar S por 6 a 12 meses Resistência à Cl: R + H + E (18 meses) + S ou Am (6 meses)
M abcessus M massiliense M boletti	Cl + Am (6 a 12 meses) + Imipenem ou Cefoxetina (2 a 3 meses)	Considerar cirurgia sempre que possível. Cursos intermitentes de tratamento podem ser utilizados já que atualmente a doença pulmonar é considerada incurável
M fortuitum	Cl + Le por 18 meses + Am (3 a 6 meses) e/ou 12 meses de cultura negativa	
M chelonae	Cl + Am (6 a 12 meses) + Imipenem ou Cefoxetina (2 a 3 meses)	Considerar cirurgia sempre que possível.

Am: amicacina 10 a 15mg/kg/dia (máximo 1g/dia, 5x/semana nos 2 primeiros meses e 2x/semana a partir do terceiro mês. Reduzir a dose para pacientes com mais de 60 anos); Cefoxetina: 200mg/dia; Cl: claritromicina 500 mg a 1g/dia; E: etambutol 25mg/kg/dia (máximo: 1,2g); H: isoniazida 5 a 10mg/kg/dia (máximo 300mg); Imipenem: 30mg/kg/dia; Le: levofloxacino 500 a 750 mg/dia R: rifampicina 10mg/kg/dia (máximo 600mg); S: estreptomicina 10 a 15mg/kg/dia (máximo 1g/dia, 5x/semana nos 2 primeiros meses e 2x/semana a partir do terceiro mês de tratamento. Reduzir a dose para pacientes com mais de 60 anos).

Fonte: Pneumologia Paulista, 2016.

A excisão cirúrgica sem quimioterapia é o tratamento recomendado para crianças com linfadenite cervical por MNT, incluindo aquelas causadas pelo *M. avium*, *M. scrofulaceum* e *M. kansasii* (Secretaria Estadual de Saúde, 2005).

É de grande importância o reconhecimento de drogas terapêuticas eficazes para as diferentes espécies e subespécies. O grupo *M. fortuitum* mostra sensibilidade às sulfonamidas, representadas por sulfametoxazol/trimetoprima, com 100% das cepas testadas evidenciando sensibilidade. (Calsolari, 2016).

A doença pulmonar por *M. abscessus* é de difícil tratamento e geralmente apresenta piora clínica, radiológica e persistência de culturas positivas. Estudo demonstrou que a cirurgia da parte pulmonar envolvida, preferencialmente após tratamento quimioterápico pode resultar em cura da doença (Secretaria Estadual de Saúde, 2005).

Em pacientes imunossuprimidos, com lesões de pele e tecido subcutâneo, causados pelas espécies *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, pode ocorrer disseminação, tornando necessário o tratamento com debridamento cirúrgico, das lesões cutâneas, subcutâneas, ocular ou óssea (Secretaria Estadual de Saúde, 2005).

De acordo com estudo de Bona et al (2011), apresentou os antimicrobianos com potencial de atividade contra as micobactérias de crescimento lento, onde incluem amicacina, ciprofloxacina, claritromicina, Etambutol, linezolida, moxifloxacina, rifabutina, rifampicina, estreptomicina e sulfametoxazol-trimetoprim. O painel de aqueles recomendados para as micobactérias de crescimento rápido consiste em amicacina, cefoxitina, ciprofloxacina, claritromicina, doxiciclina, linezolida, imipenem, meropenem, moxifloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol.

Esquemas de tratamento para as espécies mais frequentes foram publicados no consenso da ATS de 2007 e listados no Quadro 7 (Barretto, 2013).

QUADRO 7. Esquemas de tratamento recomendado de acordo com as espécies e forma clínica, considerando as drogas disponíveis.

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

Fonte: Secretaria Estadual de Saúde, 2005

3. Brasil

O Brasil é o único país da América Latina que faz parte dos 22 países com maior incidência de Tuberculose do mundo, ocupando o 15º lugar. O número de casos notificados de TB vem aumentando gradativamente e juntamente as outras micobacterioses também. Esse aumento se dá devido algumas situações do país; como a pobreza, desnutrição, infecção por HIV, migração de pessoas infectadas, medidas de controle inadequadas, início de tratamento e investigação de comunicantes tardios e dificuldade em monitorar o tratamento farmacológico (Bona *et al*, 2011 e Calsolari, 2016).

Há relatos em muitos estudos que nos últimos nove anos aumentou significativamente o número de casos de infecções causadas por espécies de *Mycobacterium*, principalmente as Micobactérias de crescimento rápido (Barreto e Campos, 2000).

Esse aumento na incidência de micobactérias não causadoras de tuberculose é sugerido em estudos, ainda não pode ser comprovado com registros oficiais, por não serem doenças de notificação obrigatória ainda no Brasil (Pedro *et al*, 2008).

Em 2009 foi criada e regulamentada pela ANVISA a RDC 08/2009, uma resolução para investigação epidemiológica e controle de surtos de micobacterioses em serviços de saúde no país. Podendo ser de "Notificação de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde por Micobacteriose não Tuberculosa", apenas surtos e casos relacionados a procedimentos invasivos e cirurgias (ANVISA, 2011).

O primeiro caso de infecção por MNT reconhecido no Brasil foi na década de 30, no Rio de Janeiro por *Mycobacterium fortuitum*, a partir daí começou a ser considerada sua importância na patologia humana (Lima, 2014).

No Brasil, conforme Ramos *et al* (2000), a associação de infecções causadas por espécies do complexo *M. avium* com a Aids é muito mais comum do que tem sido sugerido e é quase tão frequente quanto à associação de infecções causadas pelo *M. tuberculosis* (Freitas, 2001).

Estudo apontou que a incidência de doenças por micobactérias não tuberculosas aqui no Brasil é maior em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos. (Bona *et al*, 2011).

No estado de São Paulo, as espécies de MNT potencialmente patogênicas mais encontradas e isoladas são: complexo *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*. E as espécies dificilmente encontradas são *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. asiaticum*, *M. lentiflavum*, *M. genavense* (Secretaria Estadual de Saúde, 2005).

3.1 Surtos de micobacterioses no país

Estudo realizado por Barreto e Campos (2000), nas principais capitais do Brasil no período de 1995 a 1996 em 5488 pacientes ambulatoriais bacilíferos, revelaram a taxa 5,83 por mil pacientes, sendo as principais espécies isoladas *M. avium-intracellulare*, *m. kansasii* e *M. fortuitum*.

Em 1999, foram diagnosticados 23 casos de ceratite, na cidade do Rio de Janeiro, dos quais um foi causado por *M. abscessus*, após cirurgia a laser com LASIK para correção de miopia, e 22 pacientes com diagnóstico laboratorial de infecção por *M. chelonae*, entretanto, a fonte de infecção não foi determinada. Um ano depois do surto na cidade do Rio de Janeiro, dez pacientes em uma única clínica em São Paulo também foram diagnosticados com ceratite, após LASIK, causada por *M. chelonae* (Cabral, 2011 e Silva, 2010).

Estudo realizado no período de 1994 a 1999, com 431 pacientes suspeitos de micobacterioses, apontou o maior índice nas regiões sudeste e sul do país com 57,6% dos pacientes, sendo predominante o isolamento de *M. avium-intracellulare* em todas as regiões (Barreto e Campos, 2000).

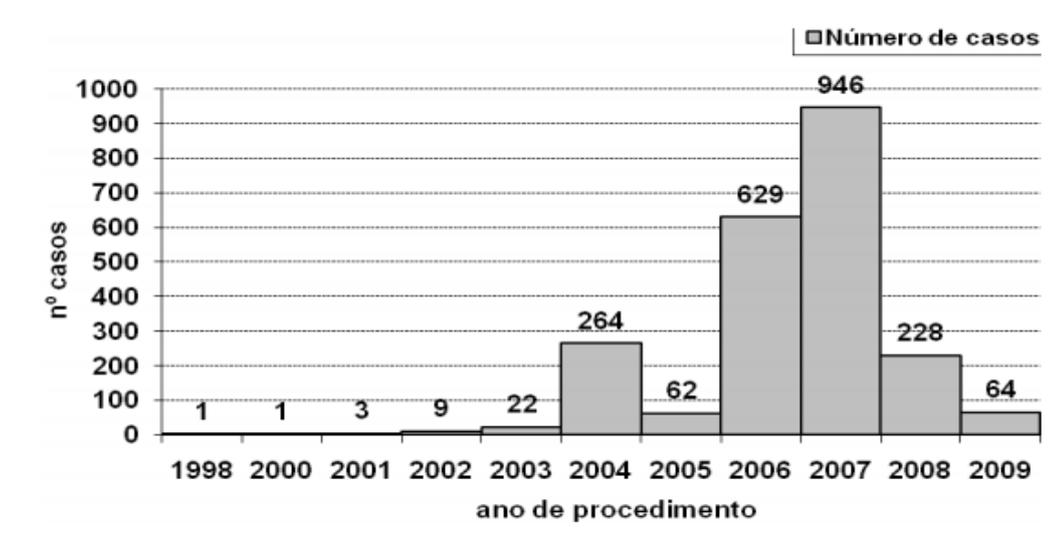
Praticas inadequadas de desinfecção, esterilização e descontaminação de materiais médico-hospitalares têm facilitado o surgimento de muitos surtos de infecções por MCR em todo o Brasil. Entre os anos de 2000 a 2008 foram confirmados mais de 2000 casos de infecções por MCR associados a cirurgias e procedimentos por vídeo (Silva, 2010).

Estudo aponta surto por micobactérias, onde foram isolados as espécies *M. fortuitum* e *M. abscessus* nos anos de 2002 a 2004, sendo 14 casos confirmados e 50 suspeitos, na cidade de Campinas SP. As infecções foram relacionadas a

procedimentos cirúrgicos para implantação de prótese mamária (Cabral, 2011 e Silva, 2010).

No período de 1998 à 2009 foram notificados no Brasil 2229 casos suspeitos de infecções por MCR associadas a procedimentos invasivos (**FIGURA 4**). O maior número de casos ocorreu no Rio de Janeiro (1105 casos), seguido pelo Pará (321 casos) e Espírito Santo (293 casos). Acredita-se que esse número foi subestimado, pois algumas cidades não fizeram as notificações e coleta de dados correta, podendo assim até ultrapassar o número de 4000 casos (ANVISA, 2011 e Silva, 2010).

FIGURA 4. Distribuição dos casos suspeitos de infecção por MCR associados a procedimentos invasivos no Brasil entre os anos de 1998 e 2009.



Fonte: ANVISA, 2011.

Estudo realizado pela ANVISA (2011), no período de 2004 a 2009, foi notificado 257 casos de micobacterioses relacionados a procedimentos cirúrgicos por *M. abscessus subs. bolletii* no país. Com maior número de casos nos estados do Pará (30,7%), Rio de Janeiro (26,5%) e Paraná (19,8%).

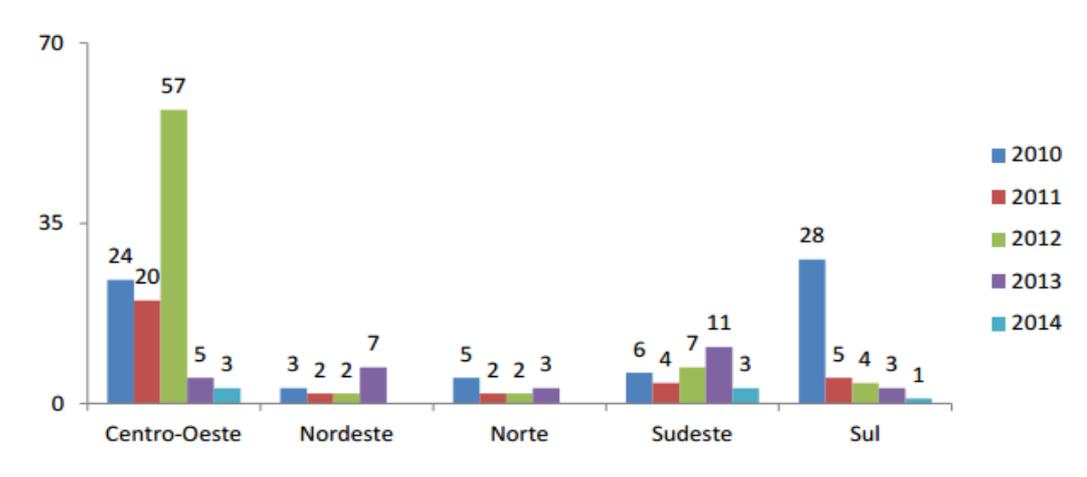
Foram notificados 117 casos relacionados a procedimentos cirúrgicos no mesmo período 2004 a 2009, por *M. fortuitum*. Sendo o maior numero de casos em São Paulo (45,3%) e no Rio de Janeiro (24,8%) (ANVISA, 2011).

Entre 2006 e 2008 foram notificados 13 casos de infecção por *M. chelonae* associados a procedimentos invasivos, a maioria por injeção de substâncias cosméticas na face. Ocorreram 5 casos no Rio de Janeiro, 4 casos em São Paulo, 3 casos em Minas Gerais e 1 caso no Ceará (ANVISA, 2011).

A maior epidemia de infecções causadas por micobactérias de Crescimento Rápido (MCR) ocorreu entre 2006 e 2007 no Rio de Janeiro. Onde foram notificados, em 63 hospitais, 1051 casos suspeitos, sendo 197 casos confirmados (GARCIA, 2007).

De acordo com ANVISA (2014), no período de janeiro de 2010 até setembro de 2014 foram notificados no Brasil 207 casos de infecções por micobactérias associadas a procedimentos invasivos. Sendo 85 casos relacionados a cirurgias de mama, 63 casos por procedimentos invasivos não cirúrgicos e 59 casos relacionados a procedimentos com acesso por videocirurgias. Com a maior distribuição dos casos na região centro oeste do país (**FIGURA 5**).

FIGURA 5. Distribuição dos casos de infecção por MCR associadas a procedimentos invasivos, por regiões do Brasil, no período de 2010 à 2014.



Fonte: ANVISA, 2014.

Em 2010 no Rio Grande do Sul foi confirmado 26 casos de infecção por MCR relacionado às cirurgias plásticas estéticas, como lipoaspiração e prótese mamária. No mesmo ano em Goiás ocorreu surto envolvendo 22 casos associados a procedimentos invasivos não cirúrgicos. No ano de 2012, houve 81 casos registrados no País com surto por MCR, 52 casos foram identificados em apenas um serviço de estética do estado do Mato Grosso. Em 2013 houve surto com 6 casos na Bahia, todos envolvendo procedimentos estéticos de mama (ANVISA, 2014).

CONCLUSÃO

O presente estudo apontou a magnitude das micobacterioses presente em diferentes regiões no Brasil, que são de grande importância para saúde pública. Visto que nas últimas décadas foram identificadas diversas espécies novas de MNT e um aumento significativo no número de casos de doenças e infecções por micobactérias.

As micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) são saprófitos encontrados na natureza principalmente em água, algumas espécies apenas colonizam e não causam doenças no homem; já outras espécies de MNT possuem a capacidade de causar doenças e infecções principalmente em pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos e pacientes submetidos a procedimentos invasivos. Aqui no Brasil algumas espécies de MNT como *M. avium* associadas a AIDS são comuns e quase tão frequentes quanto à associação pelo *M. tuberculosis*.

Entre os anos de 1998 e 2009, o país vivenciou um grande número de surtos e eventos infecciosos envolvendo as Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR), em estabelecimentos hospitalares e estéticos. Durante os anos de 2010 a 2014 houve uma redução no número dos casos, após a investigação epidemiológica pela ANVISA e início das notificações dos surtos de micobacterioses relacionados a procedimentos invasivos, porém os índices de doenças e infecções por MNT no Brasil ainda são preocupantes.

Sendo assim a identificação das espécies de MNT é muito importante para estabelecer o diagnóstico correto e a decisão terapêutica mais adequada, especialmente em casos de surtos de micobacterioses; como também são importantes os registros e notificações para investigação epidemiológica dos casos.

Foram mais bem avaliados os métodos moleculares e principalmente o PRA hsp65, onde têm proporcionado melhoria considerável na velocidade e especificidade para identificação das MNT, além de possibilitarem a detecção de espécies novas de MNT.

Espera-se que esse estudo seja uma importante fonte de informação e atualização a respeito das micobactérias não causadoras de tuberculose e que possa contribuir nas medidas e ações de gestão em saúde, para o laboratório e demais profissionais da saúde; maior acesso aos métodos moleculares para identificação e diagnóstico das MNT, possibilitando uma redução maior na incidência de micobacterioses no país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção à assistência a saúde**. Modulo 7: Detecção e identificação de micobactérias de importância clínica. Brasília, DF, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Relatório descrito de investigação de casos de Infecções por micobactérias não tuberculosas de crescimento Rápido (MVR) no Brasil no período de 1998 a 2009**. Brasília, DF, 2011.

ANTUNES, A. *et al.* Micobacterioses não tuberculosas: das manifestações clínicas ao tratamento. **Arquivo de Medicina**, v. 26, p. 25-30, 2012.

BARRETO, A. M. W.; CAMPOS, C. E. D. Micobactérias “Não Tuberculosas” no Brasil. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 8, n. 1, 2000.

BARRETTO, A. R. **Micobacteriose não tuberculosa pulmonar em hospital de referência no estado do Pará**: espécies mais frequentes, apresentação radiológica e evolução clínica, 2013. Dissertação (Mestrado em Oncologia e Ciências Médicas) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2013.

BONA M. G. M. *et al.* Análise de restrição enzimática do gene hsp65 de isolados clínicos de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar em Teresina, Piauí. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, p. 628-635, 2011.

CALSOLARI, R. A. O. **Diagnóstico laboratorial de *Mycobacterium* spp. em Botucatu e região, utilizando a técnica Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em material biológico e avaliação de condições associadas.** 2016. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2016.

CAMPOS, H. S. Manejo da doença micobacteriana não tuberculosa. Rio de Janeiro. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 8 n. 2, 2000.

CARDOSO, C. A. **Avaliação de técnicas moleculares para identificação de micobactérias não causadoras de tuberculose.** 68f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

CERCA, P. A. R. **Identificação de micobactérias não tuberculosas através de métodos moleculares não comerciais.** 2010. 108f. Tese (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2010.

DALCOMO, M. P. **Micobacterioses não tuberculosas: manejo clínico.** Anais, Encontro de profissionais de controle de infecção hospitalar, FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2014.

EMMERICK, L. S. **Micobactérias não tuberculosas isoladas da Mata Atlântica**: aspectos genéticos, bioquímicos e identificação de antígenos compartilhados com a vacina BCG. 119f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

EUZÉBY, J. P. Lista de nomes bacterianos de acordo com a nomenclatura: Gênero *Mycobacterium*. Disponível em: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html> acesso em 03 agosto 2016.

FALKINHAM III J. O. *et al.* Epidemiology and Ecology of Opportunistic Premise Plumbing Pathogens: *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium*, and *Pseudomonas aeruginosa*. **Environ Health Perspect**, v. 123 p. 749 – 758, 2015.

FONTANA, R. T. As Micobactérias de Crescimento Rápido e a infecção hospitalar: um problema de saúde pública. Brasília. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 61(3), p. 371-376, 2008.

FREITAS, J. A. *et al.* Isolamento de cepas de *Mycobacterium avium* em búfalos abatidos para consumo. São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 35(3), p. 315-317, 2001.

FURINI, A. A. C. *et al.* A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e micobacterias não tuberculosas na infância: um desafio diagnóstico. **Arq. Ciência Saúde**, v. 17(4), p. 206-2012, 2010.

GOMES, M. J.P. **Gênero *Mycobacterium* spp.** FAVET-UFRGS, Rio Grande do Sul, 2013.

GRILLO, J. A. G. *et al.* Isolamento e Identificação de Micobactérias em Águas Tratadas provenientes do Sistema de Abastecimento de Araraquara, SP. **Alimentos e Nutrição**, v. 23, n. 1, p. 147-155, 2012.

JUNIOR, C. M. J. **Ocorrência de micobactérias e outros microrganismos nas águas de uma fazenda produtora de leite de búfalas, na região de São Carlos, estado de São Paulo**, 2008. 111f. Tese (Doutorado em Ciências dos Alimentos) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

LIMA, A. S. **Fatores e espécies de micobactérias não tuberculosas associadas aos casos de micobacterioses pulmonar e extrapulmonar no estado de Pernambuco**. 2014. 78f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2014.

MACEDO, J. L.S.; HENRIQUES, C. M. P. Infecções pós-operatórias por micobactérias de crescimento rápido no Brasil. Brasília. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 24, p. 544-551, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Secretária de Vigilância em Saúde. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. Brasília DF, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Secretária de Vigilância em Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília DF, 2010.

MOTA, S. P. M. S. **Isolamento e identificação molecular de micobactérias não tuberculosas**, 2011. 64f. Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular e Celular) – Universidade de Aveiro, Aveiro, 2011.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NUNES, I. S. **Caracterização molecular e determinação da suscetibilidade de micobactérias de crescimento rápido no Rio Grande do Sul**. 2014. 99f. Tese (Doutorado em ciências médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

OPROMOLLA, I. M.; DILTOR, V. A.; FOSCHIANI, D. P. **Micobactérias**. 2008. Disponível em: http://hansen.bvs.isl.br/textoc/livros/OPROMOLLA_DILTOR_nocoos/PDF/micro.pdf . Acesso em: 07 junho 2016.

PEDRO, H. S. P. P. *et al.* Isolamento de micobactérias não tuberculosas em São José do Rio Preto entre 1996 e 2005. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34 (11), p. 950-955, 2008.

PNEUMOLOGIA PAULISTA. Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia. **Tuberculose e outras micobacterioses**, v. 22. São Paulo, 2009.

PNEUMOLOGIA PAULISTA. Uma publicação da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia. **Pneumologia**, v. 29. São Paulo, 2016.

ROLLA, V. Tuberculose. In: INSTITUTO DE PESQUISA CLINICA EVANDRO CHAGAS, 2013, Rio de Janeiro. **Anais eletrônicos...** Rio de Janeiro: IPEC/FIOCRUZ, 2013. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/tuberculose>>. Acesso em: 01 novembro 2016.

RUNYON, E. H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. **Med. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 43, p. 273-290, 1959.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. Coordenadoria de Controle de Doenças. **Micobacterioses: Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo, 2005.

SENNA, S. G. *et al.* Identificação de micobactérias não tuberculosas isoladas de sítios estéreis em pacientes em um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37(4), p. 521-526, 2011.

SILVA, J. M. F. **Micobactérias de crescimento rápido de importância médica no Brasil**: Eficácia antimicrobiana de desinfetantes e sistema de

esterilização por plasma. 2010. 269f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)
– Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

UEKI, S. Y. M. *et al.* Micobactérias não tuberculosas: diversidade das espécies no estado de São Paulo. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 41, p. 1-8, 2005.

WILDNER, L. M. *et al.* Micobactérias: Epidemiologia e Diagnóstico. Florianópolis. **Revista de Patologia Tropical**, v. 40, p. 207-2029, 2011.

ZAMARIOLI, L. A. *et al.* Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista (SP). **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34 (8), p. 590-594, 2008.