



Perfil de resistência de cepas de *Mycobacterium fortuitum* isoladas de espécimes clínicos

Debora Ribeiro de Souza Santos^{1,2}, Maria Cristina Silva Lourenço³,
Fabrício Santana Coelho⁴, Fernanda Carvalho Queiroz Mello⁵,
Rafael Silva Duarte⁶

AO EDITOR:

O grupo *Mycobacterium fortuitum* é associado a doenças pulmonares em seres humanos. Esse grupo também é responsável pela maioria (60-80%) dos casos de infecções pós-cirúrgicas e de infecções relacionadas a cateteres, causadas por micobactérias de crescimento rápido.⁽¹⁾

No presente estudo foram avaliadas 75 cepas do grupo *M. fortuitum* isoladas de espécimes clínicos de origem humana, predominantemente no estado do Rio de Janeiro, e previamente identificadas em laboratórios de rotina como *M. fortuitum* pelo método PCR e análise por enzimas de restrição (PRA-*hsp65*).^(2,3) Essas cepas foram isoladas de pacientes no período entre 2000 e 2010, oriundas de diversos sítios anatômicos — amostras de escarro (n = 49) de pacientes sintomáticos respiratórios, casos prováveis com sinais clínicos e radiológicos e um isolamento de *M. fortuitum*, sendo que 24% das cepas eram provenientes de casos confirmados de infecção com mais de um isolamento de *M. fortuitum* associados ao quadro clínico e radiológico; biópsias de nódulos (n = 8); secreções mamárias (n = 8), abscessos cutâneos (n = 3), prótese mamária (n = 1), secreção brônquica (n = 1); lavado broncoalveolar (n = 1); aspirado de medula óssea (n = 1); urina (n = 2); e secreção de ferida operatória (n = 1). Apenas 1 cepa representante de cada paciente foi incluída no estudo. Foi realizado o teste de sensibilidade aos antimicrobianos pelo método recomendado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute*.⁽⁴⁾ A sensibilidade ao antimicrobiano ofloxacino foi avaliada com base no estudo de Wallace Jr et al.⁽⁵⁾

O comportamento in vitro dessas 75 cepas frente aos oito antimicrobianos testados foi significativamente variável (Tabela 1). A sensibilidade do grupo *M. fortuitum* frente à amicacina ficou em torno de 86,6% (n = 65) com uma concentração mínima inibitória (CMI) entre 1 e 16 µg/ml. Para a cefoxitina a proporção de cepas resistentes foi bastante elevada, em 96% (n = 72), considerando as categorias “resistente” e “intermediário”, com uma CMI de 32-256 µg/ml. O mesmo foi observado em relação à claritromicina, cuja taxa de resistência também foi de 94,6% (n = 71), com uma CMI de 8-32 µg/ml. Para o grupo das fluoroquinolonas, a proporção de sensibilidade e a CMI, para ciprofloxacino, moxifloxacino e ofloxacino,

respectivamente, foram de 88% (n = 66) e ≤ 1 µg/ml; 94,6% (n = 71) e ≤ 1 µg/ml; e 78,6% (n = 59) e ≤ 2 µg/ml. Para a doxiciclina, verificou-se uma taxa de resistência de 68% (n = 51) e CMI ≥ 1 µg/ml. O sulfametoxazol/trimetoprima, ao contrário do descrito na literatura, apresentou resistência de 100% (n = 75) com uma CMI ≥ 4/76 µg/ml em todas as cepas testadas.

A partir dos resultados obtidos, foram determinados os valores de CMI₅₀ (CMI capaz de inibir o crescimento de 50% dos isolados), CMI₉₀ (CMI capaz de inibir o crescimento de 90% dos isolados) e a moda para os agentes avaliados (Tabela 2).

É de grande importância o reconhecimento de drogas terapêuticas eficazes para as diferentes subespécies dentro do grupo *M. fortuitum*.⁽⁶⁾ Em comparação com os dados da literatura sobre o perfil de sensibilidade, alguns resultados foram significativamente distintos. De acordo com um estudo,⁽¹⁾ o grupo *M. fortuitum* mostra sensibilidade às sulfonamidas, representadas aqui por sulfametoxazol/trimetoprima, com 100% das cepas testadas evidenciando sensibilidade. Ao contrário, nosso estudo revelou 100% de resistência a essa associação, com valores de CMI bem elevados, acima de 8/152 µg/ml. Os nossos resultados seguiram estritamente as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*⁽⁴⁾ e também foram submetidos a um controle de qualidade interlaboratorial (dados não mostrados).

Conforme uma declaração publicada pela *American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America*,⁽⁷⁾ o grupo *M. fortuitum* apresenta sensibilidade de 80% para claritromicina e de 50% para doxiciclina. Entretanto, apesar da sensibilidade in vitro demonstrada, o uso de macrolídeos deve ser realizado com cautela, devido à presença do gene *erm* (eritromicina metilase induzível), que confere resistência aos macrolídeos.^(7,8)

Uma das hipóteses que poderia justificar as taxas elevadas de resistência a alguns antimicrobianos em *M. fortuitum* seria o uso empírico significativo de antibióticos, nas últimas décadas, para o tratamento de infecções respiratórias inespecíficas e também de infecções do trato urinário, facilitado pelo acesso gratuito a esses medicamentos no Sistema Único de Saúde, e pela fácil posologia, o que possivelmente pode exercer uma pressão seletiva sobre

1. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Departamento de Ciências Biológicas, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

5. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil

6. Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Tabela 1. Concentração mínima inibitória dos antimicrobianos para as 75 cepas do grupo *Mycobacterium fortuitum*.

Antimicrobianos	CMI, µg/ml												
	256	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	
Amicacina		7		3	5	10	15	24	11				
Cefoxitina	16	19	18	19	1			2					5
Ciprofloxacino					7	1		1	14	17	6		29
Claritromicina			1	2	42	26	1				3		6
Doxiciclina				42	1	5		3			2	22	
Moxifloxacino					2	1	1		47	1	1		22
Ofloxacino							16	9	12	11	17		10
	CMI, µg/ml												
	16/304		8/152		4/76		2/38		1/19		0,5/9,5		
Sulfametoxazol/trimetoprima	66		8		1								

CMI: concentração mínima inibitória.

Tabela 2. Concentração mínima inibitória (na qual 50% e 90% dos isolados são inibidos) dos antimicrobianos para as 75 cepas do grupo *Mycobacterium fortuitum*.

Antimicrobianos	Varição	Moda	CMI ₅₀ , µg/ml	CMI ₉₀ , µg/ml	Sensibilidade, %
Amicacina	128-1	2	4	< 32	86,6
Cefoxitina	256-2	64	64	256	4,0
Ciprofloxacino	16-0,125	0,5	0,5	4	88,0
Claritromicina	64-0,5	16	16	16	5,4
Doxiciclina	32-0,25	32	32	32	32,0
Moxifloxacino	16-0,125	1	1	16	94,6
Ofloxacino	4-0,125	4	1	4	78,6
Sulfametoxazol/trimetoprima	16/304-0,5/9,5	16/304	16/304	16/304	0,0

CMI: concentração mínima inibitória; CMI₅₀: CMI capaz de inibir o crescimento de 50% dos isolados; e CMI₉₀: CMI capaz de inibir o crescimento de 90% dos isolados.

essas amostras. Tal fato assemelha-se ao que acontece com cepas de *M. tuberculosis* após sua exposição à quinolonas, como relatado em dois estudos.^(9,10) Segundo o estudo de Brown-Elliott et al.,⁽¹⁾ apenas raramente em casos de tratamento prévio com quinolonas podem surgir cepas do grupo *M. fortuitum* resistentes a esses fármacos, incluindo ciprofloxacino e moxifloxacino. Essa exposição poderia explicar a identificação de algumas cepas resistentes às quinolonas.

O papel das fluoroquinolonas como terapia empírica para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade permanece controverso em países com alta taxa de incidência de tuberculose, devido à possibilidade de retardo no diagnóstico e no tratamento da tuberculose, assim como o surgimento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes às fluoroquinolonas.⁽¹⁰⁾ Segundo Singh,⁽⁹⁾ as diretrizes sobre o manejo de pneumonia adquirida na comunidade em adultos de Mandell et al.⁽¹¹⁾ são muito úteis em países desenvolvidos, onde a prevalência de tuberculose é muito baixa; porém, o mesmo não deve ser aplicado em países em desenvolvimento onde o

índice de tuberculose é alto. As recomendações por diretrizes defendem o uso de novas fluoroquinolonas, como gemifloxacino, levofloxacino ou moxifloxacino, para tratar quase todas as categorias de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Como as fluoroquinolonas são agentes antimicrobianos de amplo espectro, seu uso generalizado e indiscriminado, muitas vezes em doses subterapêuticas, provavelmente aumente a resistência às quinolonas dos microrganismos, incluindo as micobactérias não tuberculosas.⁽⁹⁾

Os resultados obtidos no presente estudo mostram que houve uma elevada resistência frente às quinolonas e total resistência a sulfametoxazol/trimetoprima nas cepas estudadas, taxas essas significativamente distintas daquelas previamente descritas.^(1,7,8) Tais dados apontam para a necessidade de realização do teste de microdiluição em caldo para a detecção da sensibilidade aos antimicrobianos e da viabilização da implementação desse método na rotina dos laboratórios de micobactérias para que possibilitem uma conduta terapêutica adequada e efetiva.

REFERÊNCIAS

- Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(3):545-82. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.05030-11>
- Ringuet H, Akoua-Koffi C, Honore S, Varnerot A, Vicent V, Berche P, et al. hsp65 sequencing for identification of rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 1999;37(3):852-7.
- Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol.* 1993;31(2):175-8.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility

- Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard—Second Edition. Wayne (PA): CLSI; 2011 Mar. Standard No. M24-A2. 2011;31(5).
5. Wallace RJ Jr, Silcox VA, Tsukamura M, Brown BA, Kilburn JO, Butler WR, et al. Clinical significance, biochemical features, and susceptibility patterns of sporadic isolates of the *Mycobacterium chelonae*-like organism *J Clin Microbiol*. 1993;31(12):3231-9.
 6. Kirschner P, Kiekenbeck M, Meissner D, Wolters J, Böttger EC. Genetic heterogeneity within *Mycobacterium fortuitum* complex species: genotypic criteria for identification. *J Clin Microbiol*. 1992;30(11):2772-5.
 7. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
 8. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(6):665-71.
 9. Singh A. Fluoroquinolones should not be the first-line antibiotics to treat community-acquired pneumonia in areas of tuberculosis endemicity. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):133; author reply 134-5. <http://dx.doi.org/10.1086/518702>
 10. Shen GH, Tsao TC, Kao SJ, Lee JJ, Chen YH, Hsteh WC, et al. Does empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones delay tuberculosis treatment and result in fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*? Controversies and solutions. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(3):201-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.014>
 11. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72 <http://dx.doi.org/10.1086/511159>