



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CAMPUS UFRJ-MACAÉ
Professor Aloísio Teixeira



DAIANA MANHÃES AMARAL

MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS E AS ESTRATÉGIAS DE DESINFECÇÃO
PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À
ASSISTÊNCIA À SAÚDE - UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.

MACAÉ
2022



DAIANA MANHÃES AMARAL

MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS E AS ESTRATÉGIAS DE DESINFECÇÃO
PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À
ASSISTÊNCIA À SAÚDE - UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Macaé Professor Aloísio Teixeira como um dos requisitos para obtenção do título de farmacêutico.

Orientadora: Prof^a. Dr.^a Ana Carolina da Silva Carvalho.

MACAÉ

2022

CIP – Catalogação na Publicação

AA485m AMARAL, DAIANA MANHÃES
MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS E AS ESTRATÉGIAS DE
DESINFECÇÃO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES
RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE - UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA. / DAIANA MANHÃES AMARAL.
-- Rio de Janeiro, 2022.
64 f.

Orientadora: ANA CAROLINA DA SILVA CARVALHO.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto
de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia,
2022.

1. Micobactérias não tuberculosas. 2.
Estratégias de desinfecção. 3. Infecção relacionada à
assistência à saúde. I. CARVALHO, ANA CAROLINA DA
SILVA, orient. II. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

DAIANA MANHÃES AMARAL

**MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS (MNT) E AS ESTRATÉGIAS DE
DESINFECÇÃO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES
RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE - UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para obtenção
do grau de Farmacêutica.

Macaé - RJ, 20 de abril de 2022.

Comissão avaliadora:

Prof. ^aDr. ^a Ana Carolina da Silva Carvalho
UFRJ/Campus Macaé
<http://lattes.cnpq.br/4637564126071086>

Prof. Dr. Francisco Martins Teixeira
UFRJ/Campus Macaé
<http://lattes.cnpq.br/7648303522085382>

Prof. ^a Dr. ^a Samantha Monteiro Martins
UFRJ/Campus Macaé
<http://lattes.cnpq.br/7971993553708579>

Dedico este trabalho a Deus, que sempre está presente na minha vida e a minha família que sempre acreditou no meu potencial e nos meus sonhos.

O apoio de cada um tornou esse sonho realidade

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Ana Carolina da Silva Carvalho, por todo conhecimento e inspiração. Agradeço por todo aprendizado, pela convivência harmoniosa, por acreditar no meu potencial quando eu mesma duvidei, por toda paciência nos dias turbulentos e todo carinho.

Aos professores do curso de Farmácia – Campus Macaé por todo conhecimento e amizade.

Ao Rafael Duarte, Henry Fernandes e ao Marlei Gomes pelo acolhimento no laboratório de micobactérias, CCS- UFRJ e por toda ajuda.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela bolsa de iniciação científica.

Ao Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes (IMPG, CCS – UFRJ).

Aos meus amigos que tiveram compreensão da minha ausência nos períodos turbulentos e com quem dividi vários momentos de felicidade.

Aos meus avós que sempre acreditaram em mim e tornaram essa graduação possível.

As minhas tias Carla Manhães de Oliveira e Fabiene Gonçalves Amaral por serem meus exemplos.

Aos meus sobrinhos Caio e Daniel e primos Enzo, Theo e Nathan por me trazerem alegria nos momentos difíceis.

Ao meu marido Victor Lourenço Costa, por ser minha fonte de inspiração, meu porto seguro, pelo auxílio nos trabalhos, me acalmar nos momentos de ansiedade e por estar sempre presente.

RESUMO

Micobactérias não tuberculosas (MNT) estão amplamente distribuídas no ambiente, inclusive em tubulações de sistema de distribuição de água. É reconhecido que devido à complexidade da parede celular e capacidade de formar biofilmes, as micobactérias apresentam maior resistência aos desinfetantes, antimicrobianos, entre outras condições de estresse químico, do que bactérias Gram-negativas ou Gram-positivas. No Brasil, especialmente entre os anos de 2003 a 2008, foram relatados casos de micobacterioses por MNT pós-cirúrgicas em diferentes estados brasileiros. Desde então, no Brasil, essas infecções ganharam importância em saúde pública, pois os surtos que ocorreram no país estavam relacionados às falhas nos processos de limpeza, esterilização e desinfecção. O objetivo do estudo foi explorar as publicações científicas que abordaram os métodos de desinfecção e esterilização de materiais e superfícies hospitalares, a fim de mitigar as infecções relacionadas à assistência à saúde ocasionadas por MNT. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura baseada nas estratégias de desinfecção e/ou esterilização que foram utilizadas para controle de infecção por MNT no ambiente hospitalar. Os dados coletados para este trabalho foram obtidos através das bases de dados *US Library of Medicine National Institute of Health* (MEDLINE/ PUBMED), Google Acadêmico, Portal CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), entre o ano de 2008 a 2021, utilizando descritores em inglês e português. Inicialmente foram obtidos 560 artigos, selecionados através da leitura dos títulos e resumos. Desses artigos, foram eleitos 38 para leitura de forma integral, dos quais 13 artigos foram selecionados, por atender os objetivos e questão norteadora do trabalho. Como resultado, foi observado que apesar do glutaraldeído 2% ser ainda utilizado em todo mundo na desinfecção de alto nível, seu uso tem sido desencorajado, especialmente pela resistência/tolerância de algumas MNT a este esterilizante químico. Como alternativa ao glutaraldeído, destacam-se o desinfetante ortoftaldeído 5,5% e ácido peracético 0,20% com atividade contra espécies do Complexo *Mycobacterium abscessus*. Estudos internacionais sugerem o uso de dispositivos de desinfecção de alto nível automatizados frente à desinfecção manual, visto que os métodos tradicionais são susceptíveis a possíveis erros da operação. Entre esses métodos automatizados, ressalta-se a radiação germicida com luz ultravioleta para desinfecção de materiais hospitalares, superfícies e água. Considerando a emergência das MNT e o aumento de hospitalizações devido à pandemia pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), com tendência de impacto nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) na era pós-covid19, é evidente a necessidade de novas alternativas para desinfecção/esterilização de instrumentais médicos e do ambiente. Além de novos procedimentos para controle das IRAS, é preciso que sejam estabelecidas as medidas básicas como limpeza prévia de materiais e a padronização dos protocolos de esterilização, sobretudo, em países com recursos de saúde escassos como o Brasil.

Palavras-chave: Micobactérias não tuberculosas; Estratégias de desinfecção; Infecção relacionada à assistência à saúde.

ABSTRACT

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) are widely distributed in the environment, including pipes in the water distribution system. It is recognized that due to the complexity of the cell wall and the ability to form biofilms, mycobacteria are more resistant to disinfectants, antimicrobials, and other chemical stress conditions than Gram-negative or Gram-positive bacteria. In Brazil, especially between 2003 and 2008, cases of post-surgical NTM mycobacteriosis were reported in different Brazilian states. Since then, in Brazil, these infections have gained importance in public health, as the outbreaks that occurred in the country were related to failures in the cleaning, sterilization and disinfection processes. The objective of the study was to explore the scientific publications that addressed the disinfection and sterilization methods of hospital materials and surfaces, in order to mitigate health care-related infections caused by NTM. For this, an integrative review of the literature was carried out based on the disinfection and/or sterilization strategies that were used to control NTM infection in the hospital environment. The data collected for this work were obtained through the US Library of Medicine National Institute of Health (MEDLINE/PUBMED), Google Scholar, CAPES Portal, Virtual Health Library (BVS) databases, between 2008 and 2021, using descriptors in English and Portuguese. Initially, 560 articles were obtained, selected by reading the titles and abstracts. Of these articles, 38 were chosen for full reading, of which 13 articles were selected, for meeting the objectives and guiding question of the work. As a result, it was observed that although 2% glutaraldehyde is still used worldwide in high-level disinfection, its use has been discouraged, especially due to the resistance/tolerance of some NTMs to this chemical sterilant. As an alternative to glutaraldehyde, the disinfectant orthophthalaldehyde 5.5% and peracetic acid 0.20% with activity against species of the *Mycobacterium abscessus* Complex stand out. International studies suggest the use of automated high-level disinfection devices over manual disinfection, since traditional methods are susceptible to possible errors in the operation. Among these automated methods, germicidal radiation with ultraviolet light for disinfection of hospital materials, surfaces and water stands out. Considering the emergence of NTMs and the increase in hospitalizations due to the pandemic caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), with a trend of impact on Health Care Related Infections (HAI) in the post-covid19 era, the need for new alternatives for disinfection/sterilization of medical instruments and the environment. In addition to new procedures to control HAIs, basic measures must be established, such as prior cleaning of materials and the standardization of sterilization protocols, especially in countries with scarce health resources such as Brazil.

Keywords: Mycobacteria nontuberculous; Disinfection strategies; Infection related to health care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Parede celular das Micobactérias

Figura 2. Processo de formação de biofilme.

Figura 3. Ciclo de infecção por micobactérias não tuberculosas (MNT).

Figura 4. Infecção cutânea por MNT após procedimento invasivo.

Figura 5. Fluxograma de seleção de artigos segundo as bases de dados avaliadas.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação das Micobactérias de acordo com Timpe e Runyon para caracterização fenotípica.

Quadro 2. Tempo de crescimento, principais grupos de MNT com suas respectivas espécies e subespécies.

Quadro 3. Síndromes clínicas causadas por MNT em humanos e principais espécies.

Quadro 4. Critérios para estabelecimento de diagnóstico de doença pulmonar por MNT.

Quadro 5. Esquema de tratamento das MNT mais frequentemente isoladas na Europa.

Quadro 6. Síntese dos artigos utilizados no estudo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxonomia das espécies de micobactérias de crescimento rápido mais frequentes em infecções humanas considerando a classificação proposta com quatro novos gêneros da família *Mycobacteriaceae*.

Tabela 2. Resultados obtidos nas buscas realizadas com as diferentes palavras-chave separadas entre as principais bases de dados avaliadas.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APH	Alta Pressão Hidrostática
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido resistente
CCIH	Comissões de Controle de Infecções Hospitalares
° C	Graus Celsius
CMTB	Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IACS	Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
IH	Infecção hospitalar
<i>M.</i>	<i>Mycobacterium</i>
MAC	Complexo <i>Mycobacterium avium</i>
MCL	Micobactérias de Crescimento Lento
MCR	Micobactérias de Crescimento Rápido
MDT	Terapia com Múltiplas Drogas
MNT	Micobactérias Não Tuberculosas
MS	Ministério da Saúde

OMS	Organização Mundial de Saúde
pH	Potencial Hidrogeniônico
TSA	Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos
TB	Tuberculose
UV-C	Irradiação ultravioleta - C

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1. Taxonomia e Classificação das Micobactérias	18
2.2. Características Gerais das Micobactérias	23
2.3. Micobactérias não tuberculosas (MNT): do Ambiente ao Paciente	24
2.3.1. Habitat e fatores de virulência de MNT: estratégias de sobrevivência.....	26
2.3.2. Presença de MNT na água: importante ameaça à saúde humana	29
2.4. Micobactérias não Tuberculosas e as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)	31
2.5. Diagnóstico Laboratorial e Clínico de Infecções por MNT	32
2.6. Tratamento de Infecções por MNT e Resistência aos Antimicrobianos	35
2.7. Estratégias de Desinfecção no Ambiente Hospitalar.....	38
3. JUSTIFICATIVA.....	41
4. OBJETIVOS.....	42
4.1. Objetivo Geral	42
4.2. Objetivos Específicos	42
5. MATERIAIS E MÉTODOS	43
5.1. Desenho do Estudo	43
5.2. Questão Principal do Estudo	43
5.3. Fontes de Busca do Estudo e Coleta de Dados.....	43
5.4. Estratégia de Busca do Estudo	44
5.5. Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo	44
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	46
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
8. REFERÊNCIAS	57

1. INTRODUÇÃO

A construção do conceito de doença e saúde acompanha a trajetória da humanidade, sendo, portanto, influenciado por características de cada período da história. É provável que nos primórdios das civilizações, os povos primitivos encaravam a doença como algo desencadeado por forças sobrenaturais. A cultura clássica grega é um marco da tentativa de compreensão dos fenômenos naturais, considerando a observação empírica em detrimento aos elementos mágicos e sagrados (LOURENÇO *et al.*, 2012). A busca incessante de Hipócrates e seus antecessores por explicações racionais para as diferentes doenças, assim como as contribuições de percussores do iluminismo, como o filósofo René Descartes, que situa a razão como trato distintivo do fundamento humano, contribuiu para uma reflexão filosófica da prática científica, permitindo diferentes avanços em saúde e entendimento de seus múltiplos fatores interligados (MATOS, 2011; MENDONÇA, CAMARGO, 2016). Graças a Pasteur, inferimos que “germes”, posteriormente reconhecidos como microrganismos, causam doenças em humanos e animais. Ainda no século XIX, Von Petten koffer ressaltou que as doenças infecciosas seriam resultado da interação entre o agente, o hospedeiro susceptível e o ambiente. Atualmente é reconhecido que desequilíbrio desses sistemas pode contribuir para a ocorrência e o aumento do número de casos de uma doença transmissível (DIAS-LIMA, 2014).

A estrutura dos hospitais modernos foi idealizada como estratégia de diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças. O início dessas unidades de saúde difere muito do que temos atualmente. As raízes mais remotas dessas instituições encontram-se nas antigas civilizações no Egito e na Índia, mas a origem da palavra é relativamente recente, do latim *hopes*: hóspede, que originou *hospitalis*: lugar que se hospeda. O termo “hospital” como conhecemos hoje tem origem na Idade Média, no qual, o cuidado e assistência aos pobres e enfermos, eram realizados e geridos por ordens religiosas. No tempo atual, hospital tem a mesma acepção de *nosocomium*, de origem grega, *nosus* que significa doença + *komeion*: cuidar de, ou seja, tratar os doentes (MIRSHAWKA, 1994). Em 1847, foi pioneira a teoria de Ignaz Semmelweis sobre a correlação da febre puerperal e a não assepsia das mãos antes dos procedimentos médicos, mostrando que embora os hospitais sejam um local de cura das enfermidades humanas, podem ser um ambiente favorável para ocorrência de quadros infecciosos, quando os cuidados básicos não são realizados adequadamente (FONTANA, 2006).

Essencialmente, Infecção Hospitalar (IH), também chamada infecção nosocomial foi definida segundo a portaria 2616, de 12 de maio de 1998 do Ministério da Saúde, como a infecção adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação (a partir de 48 a 72 horas) ou após a alta, quando é possível estabelecer relação com a internação e/ou procedimentos hospitalares (BRASIL, 1998). Atualmente, a assistência à saúde vai muito além do ambiente hospitalar. A incorporação de novos métodos terapêuticos e tecnologias possibilitaram que muitos tratamentos antes disponibilizados somente em hospitais, hoje sejam administrados em regime domiciliar como o Programa Saúde da Família e Atendimento Domiciliar, em Hospitais-Dia (serviço dentro de um hospital onde o paciente fica durante o dia para receber tratamentos especiais) e clínicas especializadas. Considerando os diferentes cenários assistenciais, o conceito de IH foi ampliado a partir de 1990, incorporando termos mais amplos como “infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) ou infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS) (PADOVEZE, FORTALEZA, 2014). Já infecção comunitária é reconhecida como aquela constatada, ou em incubação, no ato de admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior no mesmo hospital. Também se refere à infecção relacionada com complicação do quadro infeccioso já presente na admissão (SOUSA *et al.*, 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as IRAS são consideradas um problema relevante de saúde pública, com impacto na mortalidade e qualidade de vida da população. Estima-se que durante a permanência no hospital, 5 a 10% dos pacientes podem desenvolver algum tipo de infecção adquirida nesse ambiente (GOMES, GASPARETTO, 2021). Nos Estados Unidos da América (EUA), ocorrem anualmente cerca de dois milhões de casos associados às IRAS, com 8.000 mortes e custos diretos variando de US\$35,7 a 45 bilhões anuais. Na Europa, anualmente em torno de quatro milhões de pessoas adquirem IRAS, com aproximadamente 37.000 mortes por ano, gerando impacto econômico de € 7 bilhões anuais (STORR *et al.*, 2017; ANVISA, 2021). Além dos custos diretos, que são os gastos de internação hospitalar, as IRAS também vão impactar nos custos indiretos, que são aqueles que demonstram perdas de produtividade para sociedade, em decorrência de licenças médicas e mortalidade, sobretudo da população economicamente ativa (LEAL; FREITAS-VILELA, 2021). No Brasil, as IRAS apresentam taxa de 22,8%, quando comparado com países desenvolvidos, com índice de IRAS inferior a 9%. Em um estudo realizado no país em 2015 por Kiffe e colaboradores mostraram que o custo total estimado por dia de ocupação hospitalar para paciente com IRA foi de US\$ 25.075,53 (aproximadamente R\$ 131 mil, valor

em reais, cotação janeiro 2022), 55% superior ao custo de pacientes sem IRAS (COSTA, 2019).

O ambiente hospitalar alberga uma variedade de vírus, e mais comumente fungos e bactérias, transmitidos por contaminação cruzada, que se instalam no ambiente de saúde. Essas infecções geralmente dependem mais da condição do paciente (imunossupressão) do que simplesmente da capacidade do microrganismo de causar infecção. A ecologia microbiana do ambiente tem implicações na dinâmica das IRAS, que envolvem mais que os patógenos clássicos, como também a microbiota dos pacientes, profissionais de saúde, visitantes ou de equipamentos e artigos hospitalares. Assim, o perfil dessas infecções difere daquelas adquiridas na comunidade, quanto ao sítio de infecção e os microrganismos isolados (BARROS, 2017). As IRAS são consideradas um problema multifatorial, que exige uma série de ações que devem ser organizadas no serviço de saúde, conforme determina a lei 9.431 de 6 de janeiro de 1997, que dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de Comissões de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) pelos hospitais do país. O ambiente de saúde contribui para a cadeia de transmissão de microrganismos patogênicos e oportunistas. Falhas no processamento de artigos, roupas, limpeza do ambiente, ou seja, dos procedimentos operacionais padrão, potencializam que esses microrganismos se instalem no organismo do paciente, dependendo de suas condições de saúde (PAULA, SALGE, PALOS, 2017).

Entre 2003 a 2009, foram reportados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) casos de infecções em hospitais públicos e privados de diferentes estados brasileiros (Mato Grosso, Pará, Rio de Janeiro, Goiás, Rio Grande do Sul, São Paulo, Espírito Santo, entre outros) relacionados à ocorrência de surtos por micobactérias não tuberculosas (MNT), especialmente, após procedimentos médicos invasivos. Essas micobactérias são encontradas no ambiente, como no solo, poeira e diferentes fontes de água. Contudo, as MNT são consideradas potencialmente patogênicas, podendo contaminar artigos médicos, causando doenças pulmonares, infecção cutânea e até mesmo disseminada. Uma das hipóteses para ocorrência de surtos no país está relacionada às possíveis falhas nos métodos de desinfecção e/ou esterilização (FONTANA, 2008; ANVISA, 2011).

Para reduzir os riscos de IRAS, e os custos inerentes de infecções por MNT, as autoridades sanitárias e instituições de saúde precisaram rever e aprimorar os procedimentos de descontaminação de materiais. Sendo assim, apoiado na problemática das micobacterioses no contexto das IRAS, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, considerando as características das principais espécies de micobactérias não causadoras de tuberculose e as

estratégias de desinfecção/esterilização dos artigos e ambientes hospitalares para o controle dessas infecções.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Taxonomia e Classificação das Micobactérias

Mycobacterium, nome proposto por Lehmann e Neumann em 1896 (*Myco*: fungo, por semelhança ao crescimento dos fungos na superfície de meio líquido), gênero pertencente à família *Mycobacteriaceae*, ordem *Actinomycetales*, classe *Actinobacteria*, domínio bactéria (LEÃO *et al.*, 2004). *Mycobacterium* é um gênero extremamente diverso, formado predominantemente por espécies saprófitas, que vivem e replicam-se em ambientes naturais, como também por patógenos estritos e espécies potencialmente patogênicas para seres humanos e animais. Além de *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, agentes etiológicos da tuberculose e hanseníase, respectivamente, foram descritos mais de 170 espécies (FORBES, 2017; FERNANDES, 2017).

As micobactérias podem ser classificadas de diferentes formas. Timpe e Runyon em 1954 classificaram-nas em quatro grupos, considerando as características morfológicas, tempo de crescimento em meio sólido e a produção ou não de pigmentos após a exposição à luz (FLORES, 2014; FERNANDES, 2017). As MNT de crescimento lento (MCL) possuem o tempo de geração maior que 16 horas, apresentando colônias visíveis com mais de sete dias em meios de cultivo sólido. As MNT de crescimento rápido (MCR) formam colônias em até sete dias (de três a cinco dias) e tem o tempo de geração de 3 a 4 horas. Quanto à produção de pigmento pode ser classificada como (Quadro 1):

- **Grupo I:** Fotocromogênicas: colônias capazes de produzir pigmentos quando expostas à luz.
- **Grupo II:** Escotocromogênicas: colônias produzem pigmento independente da presença de luz.
- **Grupo III:** Não cromôgenicas: colônias não pigmentadas.
- **Grupo IV:** Micobactérias de crescimento rápido, que podem ou não produzir pigmento.

Quadro 1. Classificação das Micobactérias de acordo com Timpe e Runyon para caracterização fenotípica.

Grupo	Tempo de Crescimento	Pigmentação	Espécies
I	Crescimento lento (> 7 dias)	Fotocromogênica	Ex.: <i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Mycobacterium asiaticum</i> , e <i>Mycobacterium marinum</i> .
II		Escotocromogênica	Ex.: <i>Mycobacterium flavescens</i> , <i>Mycobacterium gordonae</i> e <i>Mycobacterium szulgai</i> .
III		Acromogênica	Ex.: <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium haemophilum</i> e <i>Mycobacterium terrae</i> .
IV	Crescimento rápido (≤ 7 dias)		Ex.: <i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> e <i>Mycobacterium fortuitum</i> .

Fonte: Adaptado de FERNANDES, 2017.

A revisão das características genômicas do gênero *Mycobacterium*, resultou na reclassificação da família *Mycobacteriaceae*, no qual foi dividida em cinco clados que receberam categoria de gêneros independentes, sendo atualmente compostas por cinco gêneros: *Mycobacterium*, *Mycolicibacillus*, *Mycolicibacter*, *Mycobacteroides* e *Mycolici bacterium* (GUPTA *et al.*, 2018). A divisão do gênero *Mycobacterium* foi validada com a publicação no *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* e está em vigor atualmente (OREN, GARRITY, 2019). Dentre as MCR de maior importância clínica estão os gêneros *Mycobacteroides* e *Mycolicibacterium*. Os gêneros de crescimento lento são *Mycolicibacter*, *Mycobacterium* e *Mycolicibacillus*. A tabela 1 lista as espécies de crescimento rápido mais frequentemente encontradas como agente de infecções em humanos e sua taxonomia atual (BRASIL, 2020).

Tabela 1. Taxonomia das espécies de micobactérias de crescimento rápido mais frequentes em infecções humanas considerando a classificação proposta com quatro novos gêneros da família *Mycobacteriaceae*.

Complexo	Nomenclatura Anterior	Nomenclatura Atual
<i>M. abscessus</i>	<i>Mycobacterium abscessus</i> <i>subsp. abscessus</i>	<i>Mycobacteroides abscessus</i> <i>subsp. abscessus</i>
	<i>Mycobacterium abscessus</i> <i>subsp. massiliense</i>	<i>Mycobacteroides abscessus</i> <i>subsp. massiliense</i>
	<i>Mycobacterium abscessus</i> <i>subsp. Bolletii</i>	<i>Mycobacteroides abscessus</i> <i>subsp. bolletii</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacteroides chelonae</i>
	<i>Mycobacterium franklinii</i>	<i>Mycobacteroides franklinii</i>
	<i>Mycobacterium immunogenum</i>	<i>Mycobacteroides immunogenum</i>
	<i>Mycobacterium salmoniphilum</i>	<i>Mycobacteroides salmoniphilum</i>
	<i>Mycobacterium saopaulense</i>	<i>Mycobacteroides saopaulense</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>Mycobacterium boenickei</i>	<i>Mycolicibacterium boenickei</i>
	<i>Mycobacterium brisbanense</i>	<i>Mycolicibacterium brisbanense</i>
	<i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>subsp. acetamidolyticum</i>	<i>Mycolicibacterium fortuitum</i> <i>subsp. acetamidolyticum</i>
	<i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>subsp. Fortuitum</i>	<i>Mycolicibacterium fortuitum</i> <i>subsp. fortuitum</i>
	<i>Mycobacterium houstonense</i>	<i>Mycolicibacterium houstonense</i>
	<i>Mycobacterium neworleansense</i>	<i>Mycolicibacterium neworleansense</i>
	<i>Mycobacterium peregrinum</i>	<i>Mycolicibacterium peregrinum</i>
	<i>Mycobacterium porcinum</i>	<i>Mycolicibacterium porcinum</i>
	<i>Mycobacterium senegalense</i>	<i>Mycolicibacterium senegalense</i>
	<i>Mycobacterium septicum</i>	<i>Mycolicibacterium septicum</i>
<i>Mycobacterium setense</i>	<i>Mycolicibacterium setense</i>	

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2020.

Embora os novos gêneros da família *Mycobacteriaceae* sejam gradativamente utilizados na literatura, prerrogativas concedidas por regras taxonômicas permitem o emprego da nomenclatura clássica (TORTOLI *et al.*, 2019). De acordo com a Lista dos Nomes de Procariotos (LPSN, inglês: *List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature*), *Mycobacterium* é considerado sinônimo para os quatro gêneros, uma vez que nomes validamente públicos não são retirados. Além disso, esses táxons podem continuar sendo usados na forma plural como “Micobactérias”. Segundo artigo recente publicado no *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, é importante que qualquer renomeação de uma espécie não gere confusão no tratamento clínico, conforme descrito pelas regras do Código Internacional de Nomenclatura de Procariotos. Este grupo bacteriano é formado por importantes patógenos obrigatórios e oportunistas, sendo assim, é proposto que o rótulo do gênero original *Mycobacterium* seja reaplicado a todas as espécies deste grupo, com os quatro gêneros propostos potencialmente usados como nomes complexos de subgêneros (MEEHAND *et al.*, 2021).

Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa crônica, causada por qualquer uma das espécies do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB): *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, *M. canetti*, *M. caprae* e *M. pinnipedii*, que afetam o homem e diversas espécies de mamíferos. Em termos de saúde pública, *M. tuberculosis* é a mais importante e juntamente com *M. africanum*, endêmica na África Ocidental, são responsáveis por 98% das infecções em humanos. CMTB são extremamente relacionados entre si, com até 99,9% de similaridade nucleotídica, excedendo os limiares do delineamento de espécie. Em 2018 foi proposta a união das espécies e que sejam consideradas cepas de *M. tuberculosis*. Também foi recomendado o uso do termo variante, como exemplo, *M. tuberculosis* var. *africanum* (RIOJAS *et al.*, 2018; MUNEEER *et al.*, 2019).

As outras espécies de micobactérias que não os agentes da hanseníase e tuberculose, inicialmente foram definidas como micobactérias atípicas ou anônimas, posteriormente receberam denominações como: ambientais, oportunistas, outras micobactérias que não *M. tuberculosis* (*Mycobacteria Other than tuberculosis – MOTT*). Entretanto, na atualidade, são chamadas convencionalmente “micobactérias não tuberculosas” (MNT). As MNT constituem um grupo diverso, tanto pelos aspectos clínicos quanto laboratoriais. Assim como ocorre com *M. tuberculosis*, algumas espécies são estreitamente relacionadas, permitindo agrupá-las em complexos. Embora sejam relacionadas entre si, essas espécies e/ou subespécies apresentam diferenças quanto a sensibilidade/resistência aos antimicrobianos, sendo necessário

caracterizá-las por métodos laboratoriais com maior acurácia diagnóstica (SILVA, 2010). Considerando um único gênero, a subdivisão de grupos/complexo de MNT serão listados no Quadro 2.

Quadro 2. Tempo de crescimento, principais grupos de MNT com suas respectivas espécies e subespécies.

Tempo Crescimento	Grupo/Complexo	Espécies
Crescimento lento (MCL)	Complexo <i>Mycobacterium avium</i>	<i>Mycobacterium avium</i> subsp*. <i>avium</i> <i>M. avium</i> subsp. <i>lepraemurium</i> , <i>M. avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> <i>M. avium</i> subsp. <i>silvaticum</i> <i>M. avium</i> subsp. <i>hominissuis</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
	Complexo <i>Mycobacterium terrae</i> **	<i>Mycobacterium terrae</i> <i>Mycobacterium nonchromogenicum</i> <i>Mycobacterium triviale</i> <i>Mycobacterium virginense</i>
Crescimento rápido (MCR)	Complexo <i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium peregrinum</i> <i>Mycobacterium porcinum</i> <i>Mycobacterium septicum</i> <i>Mycobacterium conceptionense</i> <i>Mycobacterium boenickei</i> <i>Mycobacterium houstonense</i> <i>Mycobacterium neworleansense</i> <i>Mycobacterium brisbanense</i> <i>Mycobacterium farcinogenes</i> <i>Mycobacterium senegalense</i> <i>Mycobacterium setense</i>
	Complexo <i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> <i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> <i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>

Legenda:* subespécie. **total de quinze espécies incluídas no complexo, listadas as principais relacionadas com infecção (relato de casos).

Fonte: Adaptado de COELHO, 2017; SAAD *et al.*, 2019; LOPEMAN *et al.*, 2019; JOHANSEN; KREMER, 2020.

As micobactérias podem ser classificadas quanto à relação parasito-hospedeiro. São categorizadas em:

a) Parasita intracelular obrigatório: ressalta-se *M. leprae*, agente etiológico da hanseníase, bactéria não cultivável, que tem o homem como única fonte de infecção (antroponoze);

b) Parasita intracelular facultativo: representado pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*, no qual se evidencia o agente da tuberculose humana;

c) Parasita oportunista: aproveitam da debilidade das defesas do organismo hospedeiro para causar danos, tais como as MNT do Complexo *M. fortuitum*, Complexo *M. abscessus*, *M. kansasii*, Complexo *Mycobacterium avium* entre outras;

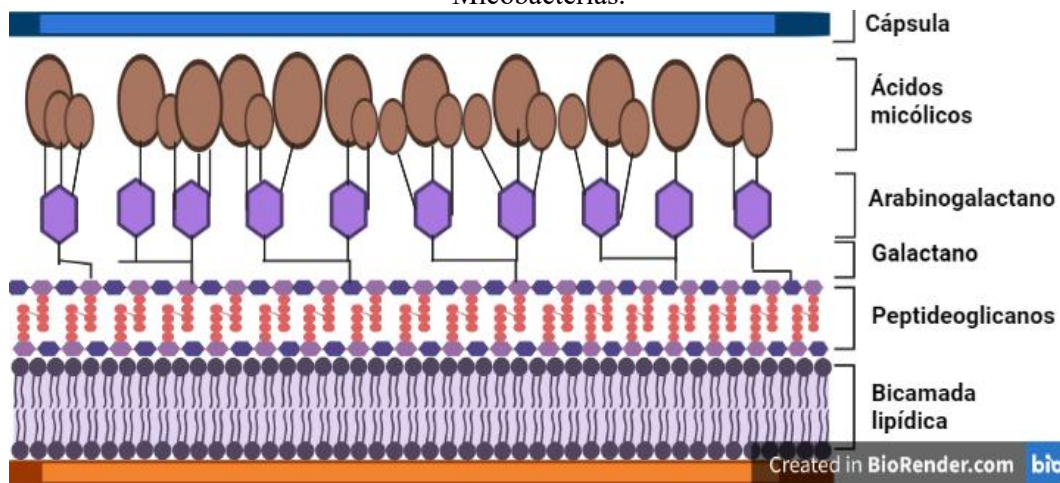
d) Saprófitas: Geralmente não associadas a doenças, com potencial aplicação na indústria, com a produção de biosurfactantes, na biorremediação de áreas contaminadas com metal pesado, petróleo e seus derivados, destacando-se *M. phlei* e *M. smegmatis* (TORTORA, FUNKE, CASE; 2000).

2.2. Características Gerais das Micobactérias

Em geral, as micobactérias são microrganismos aeróbios ou microaerófilos, não formadores de esporos. São retratados como bacilos retos ou ligeiramente curvos, medindo de 1 a 10 μm de comprimento e 0,2 a 0,6 μm de largura. O cromossoma tem de 2,8 a 4,5 x 10⁹ pares de bases e alto conteúdo das bases guanina e citosina (G+C = 66 a 72%). São consideradas bactérias Gram-positivas, embora não sejam coradas pela coloração de Gram. Como resistem a descoloração com solução de álcool-ácido são denominados “bacilos álcool-ácido resistentes” (BAAR), são coradas principalmente pelo método de Ziehl-Neelsen (FLORES, 2014). Esta característica deve-se a complexidade da parede celular, que é rica em lipídios (cerca de 60%), sendo composta basicamente por um esqueleto de peptideoglicano, no qual encontra-se ligado covalentemente às cadeias de arabinogalactano (polissacarídeo). Na extremidade encontram-se ácidos graxos de cadeia longa, os ácidos micólicos, além de lipídios e proteínas livres que estão ligados ao esqueleto basal. Esses componentes formam a chamada “micomembrana”, uma bicamada altamente impermeável e assimétrica, resultando em uma parede celular mais hidrofóbica, quando comparada com a de bactérias Gram-negativas. Espécies patogênicas, apresentam uma estrutura mais externa denominada cápsula, formada principalmente por proteínas e polissacarídeos (RILEY, 2018).

Os ácidos micólicos são os principais alvos de atuação dos antimicrobianos e juntamente com outros componentes da parede celular, desempenham papel importante na virulência, viabilidade, resistência aos agentes químicos e ressecamento, bem como são responsáveis pelo maior tempo de geração das micobactérias, quando comparadas com outros grupos bacterianos (RILEY, 2018). O Esquema da parede celular das micobactérias é apresentado na figura 1.

Figura 1. Parede celular das Micobactérias.



Fonte: Figura da autora (criado na Plataforma BioRender), 2022.

2.3. Micobactérias não tuberculosas (MNT): do Ambiente ao Paciente

Das mais de 170 espécies de micobactérias descritas, 95% são bactérias ambientais, sendo a maioria saprófitas ou não patogênicas para humanos e animais, pertencendo principalmente ao grupo de micobactérias de crescimento lento (MCL). Normalmente, as MNT são altamente abundantes em nichos ambientais como solo e fontes naturais e de água potável, o que pode aumentar a exposição de humanos aos patógenos oportunistas. Independentemente da espécie relacionada com a patologia, as doenças causadas por MNT são genericamente designadas micobacterioses (REIS, 2014; FERNANDES, 2017).

As infecções por MNT geralmente são subestimadas nos países em desenvolvimento, devido à alta incidência da tuberculose. Em 1981, com o advento da epidemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) / Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS), países desenvolvidos relataram aumento de infecção por MNT, no entanto, mesmo com a introdução da terapia antirretroviral, geralmente com controle da carga viral de pessoas vivendo com o

HIV, o isolamento de MNT vem aumentando em todo mundo (MARINHO, 2008; NUNES *et al.*, 2008; PREVOTS *et al.*, 2020).

A doença pulmonar é a manifestação clínica mais comum das infecções por MNT. Porém, as infecções por MNT são fenotipicamente diversas, manifestando-se como um grande espectro de doenças que afetam quase todos os órgãos. A maioria dos casos de infecção pulmonar geralmente está associado ao Complexo *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium kansasii* e Complexo *Mycobacterium abscessus*. O diagnóstico clínico dessas infecções é considerado complexo, pela semelhança sintomatológica com outras doenças pulmonares, especialmente a tuberculose. As espécies pertencentes ao MAC causam infecções oportunistas de natureza pulmonar ou disseminada em indivíduos imunossuprimidos, sobretudo em pessoas vivendo com HIV/AIDS (LAKE *et al.*, 2016). *Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium ulcerans* são duas importantes e verdadeiras espécies patogênicas de MNT, sendo responsáveis por infecções cutâneas graves. Complexo *M. abscessus*, além de causar infecção cutânea, emergiu como uma ameaça global importante para indivíduos com doenças pulmonares crônicas, como fibrose cística, sendo o primeiro grupo de MCR isolado nesse contexto (JOHANSEN, HERRMANN, KREMER, 2020). As principais espécies de MNT e suas formas clínicas são descritas no Quadro 3.

Na literatura são enumerados diferentes fatores que podem contribuir para o aumento global da incidência de MNT. O crescente aumento dos casos vai além da imunossupressão pelo HIV. Esse aumento é também atribuído ao envelhecimento da população global, maior exposição a aerossóis de fontes aquáticas contendo MNT, maior virulência, infecções adquiridas em ambiente hospitalar e técnicas laboratoriais mais sofisticadas, que permitem a identificação das espécies para a escolha correta do esquema terapêutico e do tipo de intervenção, que difere do estabelecido para tuberculose e hanseníase (MEDEROS *et al.*, 2015; COELHO, 2017).

Quadro 3. Síndromes clínicas causadas por MNT em humanos e principais espécies.

Forma clínica	Complexo/espécies
Infecção Pulmonar	MAC <i>Mycobacterium kansasii</i> Complexo <i>Mycobacterium abscessus</i>
Linfadenite	MAC <i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
Infecção tecidos moles	<i>Mycobacterium chimaera</i> Complexo <i>Mycobacterium abscessus</i>
Infecção cutânea	Complexo <i>Mycobacterium abscessus</i> Complexo <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium marinum</i> <i>Mycobacterium ulcerans</i>
Infecção disseminada	MAC <i>Mycobacterium kansasii</i> Complexo <i>Mycobacterium abscessus</i>

Fonte: Adaptado de CAMPOS, 2000.

2.3.1. Habitat e fatores de virulência de MNT: estratégias de sobrevivência

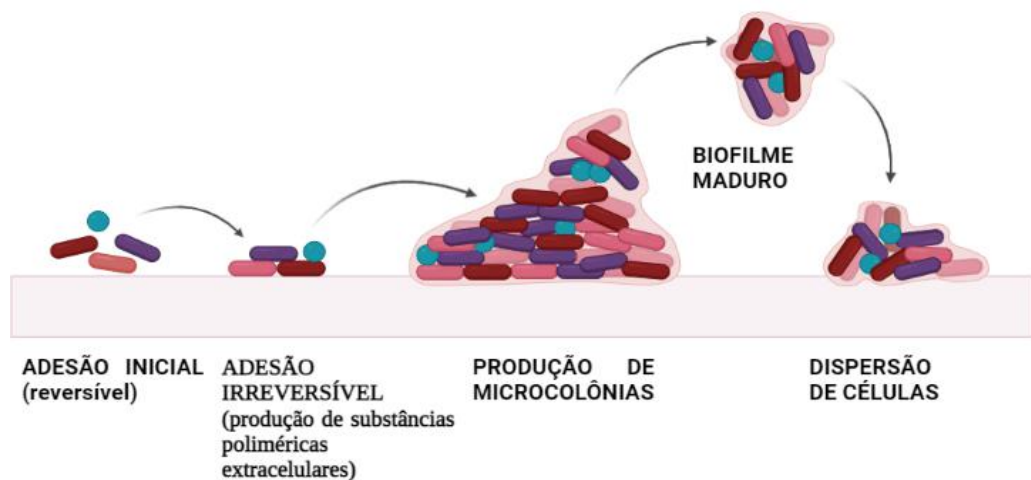
As bactérias utilizam diferentes estratégias para se estabelecerem em habitats diversos, envolvendo estruturas celulares, produtos da expressão gênica, que possibilitam sua sobrevivência tanto no ambiente quanto no hospedeiro. Em relação às micobactérias, pode-se atribuir aos componentes lipídicos da parede celular essa função. Estudos sugerem que *M. tuberculosis* apresenta aumento da hidrofobicidade da parede celular em comparação com micobactérias saprófitas e algumas espécies oportunistas, apresentando diferenças na composição de lipídeos da micomembrana, como predomínio de lipídeos apolares, tais como ftioceroldimicocerosato e sulfoglicolipídeos em *M. tuberculosis*, em comparação com *M. kansasii*, em que se destacam lipooligossacarídeos hidrofílicos. Essas peculiaridades na composição da parede celular de algumas espécies influenciam a virulência, patogenicidade e na capacidade da transmissão por aerossol. Os Glicopeptídeolipídeos e a morfologia das colônias têm papel importante na interação de MCR como das espécies do Complexo *M. abscessus* com o hospedeiro e o ambiente, regulando a formação de biofilme, motilidade por deslizamento, interação do patógeno com hospedeiro e estratégia de sobrevivência

intracelular, ditando os resultados clínicos e as manifestações da doença (JOHANSEN, HERRMANN, KREMER, 2020).

No ambiente, os microrganismos como bactérias, fungos, protozoários e algas encontram uma série de adversidades que podem custar a sobrevivência. Em resposta ao estresse oxidativo provocado pelo ambiente externo, algumas espécies desenvolvem biofilmes, que consiste em uma estratégia adaptativa de sobrevivência. Biofilmes são considerados uma comunidade de microrganismos estruturada e funcional, no qual pode ser definido como uma associação de microrganismos em que suas células são incorporadas a uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares aderentes entre si e em superfícies (OLIVEIRA, BRUGNETRA, PICCOLI, 2010; FLORES, 2018).

A composição dos biofilmes é bem variável, pois permite a coexistência de diferentes microrganismos em sua estrutura, sendo influenciada por condições como potencial hidrogeniônico (pH), temperatura e oxigênio dissolvido. A matriz polimérica extracelular pode ser constituída por água, proteínas, ácidos nucleicos, fosfolípidos, glicoproteínas, íons, entre outros. As bactérias se comunicam através da transdução de sinais, chamado *Quorum sensing* ou comunicação célula-célula, que modulam algumas funções celulares, como virulência e a formação de biofilmes, com impacto na resistência bacteriana aos antimicrobianos (SCHROEDER *et al.*, 2017). Na figura 2 são descritas as etapas de formação de biofilme. Basicamente ocorre a adesão aleatória das bactérias planctônicas em uma superfície, no qual essa adesão é mantida por interações físico-químicas não específicas, constituindo o alicerce para o crescimento do biofilme. As bactérias secretam substâncias que envolvem o biofilme e serão responsáveis pela manutenção da adesão, levando assim, ao desenvolvimento da arquitetura do biofilme maduro (FLORES, 2018). Os biofilmes maduros são envoltos por diversas substâncias, principalmente açúcares e apresentam poros e canais, que funcionam como um sistema de troca de nutrientes, oxigênio e metabólitos que precisam ser secretados para fora do biofilme. Quando o ambiente não é mais favorável à sua manutenção, ocorre o descolamento do biofilme maduro em forma de agregados celulares (SILVA, 2015). O biofilme formado por MNT é caracterizado por uma matriz extracelular rica em ácidos micóticos livres, que abriga as populações de bactérias, conferindo uma maior resistência do biofilme aos antimicrobianos (ESTEBAN, GARCÍA-COCA, 2018; FLORES, 2018).

Figura 2. Processo de formação de biofilme.



Fonte: Figura da autora (criado na Plataforma BioRender), 2022.

Ferramentas genéticas permitiram maior compreensão da base molecular da virulência das MNT, identificando genes que promovem persistência no hospedeiro, bem como em ambientes aquáticos e no solo. Foi observada homologia de genes de MNT, como os genes *mgtC* e *plc*, que estão presentes em bacilos Gram-negativos, sugerindo a transferência horizontal desses genes, no qual esse fenômeno possa ter contribuído para sobrevivência no interior de macrófagos de espécies como *M. abscessus*. O gene *plc*, que codifica o fator de virulência fosfolipase C, foi induzido em algumas espécies de MNT quando cultivadas dentro de amebas (*Acanthamoeba* spp.), no qual, tem sido observado que deleções nesse gene reduz a sobrevivência intracelular. Além disso, estudos mostraram aumento da infectividade pulmonar de MNT quando pré-cultivadas em amebas, sugerindo que esse crescimento pode ser um importante marco evolutivo na transição de microrganismos ambientais para patógenos humanos.

As amebas de vida livre são ubiquamente encontradas no solo e especialmente em água. O ciclo de vida das amebas apresenta duas fases: fase proliferativa denominada trofozoíto e fase de resistência, definida como cisto. A última fase confere resistência as adversidades do ambiente como influenciam na capacidade de resistir a desinfetantes presentes na água. Esse protozoário tem as bactérias como importante fonte de alimento e devido sua capacidade fagocítica, controla a população bacteriana no ambiente. Entretanto, algumas bactérias estabelecem relação simbiótica com amebas, como as MNT, que sobrevivem ao processo de fagocitose desses eucariotos, desenvolvendo mecanismos para

persistência intracelular. Com isso, foi demonstrado que as MNT coexistem com amebas no ambiente, em especial sistemas de água potável, estabelecendo uma correlação desses reservatórios com a transmissão de MNT (DUBOIS *et al.*, 2019; JOHANSEN, HERRMANN, KREMER, 2020).

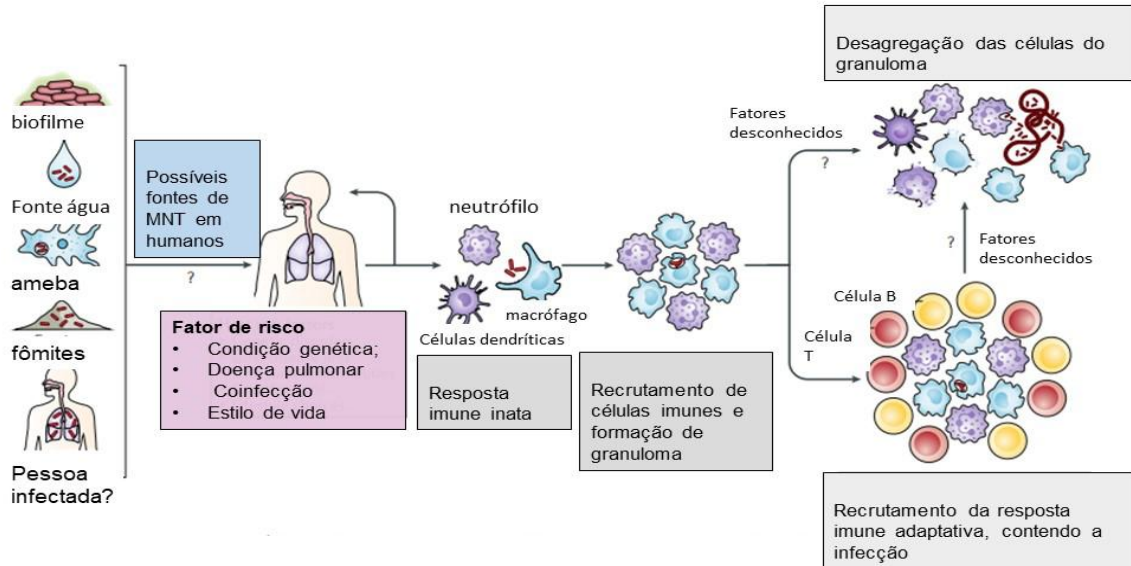
2.3.2. Presença de MNT na água: importante ameaça à saúde humana

A água destinada para consumo humano é passível de contaminação, através do descarte inadequado de esgoto doméstico e industrial ou até mesmo pela contaminação do solo e vegetação. A fim de garantir uma água que não ofereça riscos à saúde humana, os sistemas de abastecimento de água passam por uma série de tratamentos químicos e físicos e adição de desinfetantes para remoção de agentes causadores de doença, resíduos tóxicos e matéria orgânica (FERNANDES, 2017; MARTINS, 2018).

As MNT estão presentes em reservatórios naturais (mananciais, lagoas, mares, fontes de água mineral), de abastecimento urbano (água de torneira e piscinas) e água destilada (utilizada em diálise e soluções cirúrgicas) (WILDNER, 2011; FERNANDES, 2017). Muitas vezes não é considerada no tratamento da água a importância das MNT como patógenos (oportunistas) emergentes desse ambiente. Visto que, especialmente as MNT de crescimento rápido, podem desenvolver biofilmes em água de torneira (ESTEBAN, GARCÍA-COCA, 2018). A presença de biofilmes na água pode gerar diversos impactos, como a perda residual dos desinfetantes, aumento da carga microbiana, alteração do sabor e odor e conseqüentemente, perda da qualidade da água. Soma-se a isso a composição e concentração de lipídeos da parede celular, que confere hidrofobicidade, favorecendo a aerossolização, potencializando a transmissão dessas micobactérias pela água, com ênfase na água do chuveiro, devido à constante exposição (MARTINS, 2018).

A presença desses microrganismos em reservatórios de água pode ser também explicada pela capacidade de sobrevivência no interior de amebas, conferindo resistência a desinfetante à base de cloro e aos biocidas (FLORES, 2014; ESTEBAN, GARCÍA-COCA, 2018; MARTINS, 2018; BENTO, GOMES, SILVA, 2020). O provável ciclo de infecção por MNT e os fatores que contribuem para transmissão e estabelecimento do processo infeccioso são apresentados na Figura 3. Essas micobactérias sobrevivem no ambiente e fontes de água contaminada e foram relatadas como fator de risco substancial de infecção por MNT, em especial, por MCR (JOHANSEN, HERRMANN, KREMER, 2020).

Figura 3. Ciclo de infecção por micobactérias não tuberculosas (MNT).



Fonte: Adaptado de JOHANSEN, HERRMANN, KREMER, 2020.

A água presente no ambiente hospitalar pode ser uma fonte de infecção relacionada à assistência à saúde. Estudos relatam a presença de MNT (especialmente biofilme) em tubulações de água de hospitais, devido ao crescimento de MNT em sistema de encanamento e coleta de água tanto como célula planctônica quanto biofilme (DESAI, HURTADO, 2018). MNT presente em água de hospitais podem causar infecções pulmonares, ferida cirúrgica e doenças de pele e tecidos. Também tem sido relatada a presença dessas micobactérias em água utilizada em diálise (FONTANA, 2008; COELHO, 2017).

A ocorrência desses microrganismos em um ambiente hospitalar somado a presença de indivíduos imunocomprometidos com acesso à via de entrada direta do corpo, como cateter venoso central ou cirúrgico, representa um grande risco de IRAS (ARMBRUSTER, 2012; ESTEBAN, 2018).

2.4. Micobactérias não Tuberculosas e as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)

Com a emergência do HIV/AIDS, os casos de MNT aumentaram em todo o mundo. Antes disso, eram esporádicos os relatos de doenças pulmonares ocasionadas por esse grupo bacteriano, sendo geralmente o isolamento dessas micobactérias interpretado como colonização. Com isso, muitas vezes não era considerado o tratamento, o que poderia resultar na morte do paciente (CAMPOS, 2000). As informações sobre a incidência de infecções por MNT são escassas no Brasil e no mundo, pois as notificações dessas infecções não são obrigatórias, em contraste com a infecção por *M. tuberculosis*, cuja notificação é obrigatória, sobretudo, em países de alta incidência da tuberculose (UPLEKAR *et al.*, 2016).

Estudo recente, realizado pelo *MNT-NETWORK EUROPEAN TRIALS GROUP (MNT-NET)*, em colaboração com 62 laboratórios, envolvendo 30 países dos seis continentes, avaliou 20.182 pacientes positivos para MNT, provenientes de espécime respiratório, no qual, na maioria dos países, as espécies mais isoladas foram os membros do MAC. Contudo, esse isolamento apresentou diferenças quando consideradas as áreas geográficas, com predomínio de *M. avium* na América do Norte, América do Sul e Europa, enquanto *M. intracellulare* foi mais isolado na África e Oceania. Na América do Sul MAC correspondeu a 31% das cepas isoladas, seguidas de *M. abscessus* e *M. fortuitum*. Na América Latina, o número crescente de infecções causadas por MNT foi associado ao aumento das cirurgias eletivas, como abdominoplastia, no qual, MCR como complexo *M. abscessus* e *M. fortuitum* foram as espécies mais isoladas (LIMA, 2017 a).

Infecções causadas por MNT relacionadas às IRAS incluem uma extensa variedade de disfunções no organismo, com manifestações clínicas variáveis e inespecíficas (DESAI, HURTADO, 2018). Em geral, os principais sintomas relacionados às infecções no sítio cirúrgico são: dor, eritema, edema, e secreção, podendo ocorrer febre, lesões como fístulas e abscessos (BRASIL, 2017). Na doença pulmonar provocada por MNT o sintoma mais frequente descrito é a tosse crônica produtiva e purulenta, tendo uma evolução que pode variar de meses a anos. Nos casos de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), as manifestações se dão pelo agravamento de sintomas prévios. O Derrame pleural é uma enfermidade rara envolvendo MNT, sendo MAC os principais agentes causadores (MARINHO, 2008).

É considerado surto, no contexto das IRAS, quando ocorre um aumento não esperado de casos de uma infecção conhecida ou aparecimento de casos de uma nova infecção

(EBSERH, 2019). No Brasil, as MNT representam uma emergência epidemiológica e sanitária. No período de 2002 a 2004, 14 casos foram confirmados a partir de infecções relacionadas à cirurgia de prótese mamária. De 2003 a 2008 foram notificados em 23 estados do Brasil, 2.102 casos de infecção por MNT, especialmente de crescimento rápido, em hospitais públicos e privados (2.520 casos considerando o período de 1998 a 2009). Entre os dez estados com maior concentração dos casos (97,8%) estavam: Rio de Janeiro, Espírito Santo, Pará, Paraná, Rio Grande do Sul e Goiás. Os casos eram relacionados a procedimentos com acesso por videocirurgias, procedimentos de cirurgia de mama, procedimentos invasivos não cirúrgicos ou minimamente invasivos (PITOMBO, LUPI, DUARTE, 2009). Esses casos foram relacionados a problemas de limpeza, desinfecção e esterilização de materiais cirúrgicos (BRASIL, 2012; ANVISA, 2014). Desse modo, as MCR tornaram-se de notificação compulsória no Brasil, com a aprovação da resolução nº 8, de 27 de fevereiro de 2009 da Anvisa, após os surtos de micobacterioses pós-cirúrgicas. Ressalta-se que para as infecções de sítio cirúrgico por MCR deve-se considerar até 24 meses após a realização do procedimento como critério diagnóstico (ANVISA, 2009; LIMA, 2017a).

É importante estabelecer estratégias para controle de infecções por MNT no ambiente hospitalar para evitar novos surtos, envolvendo medidas como o correto diagnóstico e tratamento, além de protocolos de desinfecção/esterilização (COELHO, 2017).

2.5. Diagnóstico Laboratorial e Clínico de Infecções por MNT

O diagnóstico de infecção por MNT necessita de exames laboratoriais, dado que o diagnóstico clínico apresenta limitações, devido os sintomas serem variados e pouco específicos. Para os casos suspeitos de infecção por MNT é recomendado o isolamento, a identificação do bacilo e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, crucial para o tratamento efetivo do paciente. A detecção de micobactérias pode ser realizada especialmente por métodos microbiológicos (baciloscopia e cultura) e a identificação das espécies por métodos fenotípicos, bioquímicos e moleculares (LIMA, 2017a).

A baciloscopia e a cultura são os métodos microbiológicos utilizados para detecção de micobactérias a partir dos espécimes clínicos obtidos de acordo com os sintomas. A baciloscopia consiste na pesquisa direta dos bacilos a partir da amostra ou após o processamento do espécime para descontaminação e controle da microbiota. O material é corado principalmente pelo método Ziehl-Neelsen e visualizado em microscópio, onde os BAAR se coram em vermelho em um fundo azul. Embora a baciloscopia seja considerada um

método de baixa complexidade e custo, não permite diferenciar as espécies de micobactérias. Além de apresentar baixa sensibilidade quando comparada com outras metodologias. Por isso, a cultura é o método microbiológico mais recomendado, considerado até hoje padrão-ouro, com grande sensibilidade, podendo ser positiva em amostras que apresentem de 10 a 100 bacilos por mililitro. O cultivo em meios específicos apresenta como desvantagem, ser um método lento, de 4 a 60 dias para obter o resultado (COELHO, 2017; LIMA, 2017b). As provas bioquímicas são os principais testes fenotípicos. Entre os ensaios mais utilizados para diferenciação das espécies de MNT temos a produção de pigmento, inibição de crescimento em meio com NaCl 5%, crescimento a 45°C e a 25°C, determinação do tempo de crescimento em meio sólido de Löwenstein-Jensen, entre outros. Geralmente esses testes permitem a diferenciação entre MNT e CMTB, mas não possibilitam a identificação de todas as espécies descritas de importância clínica (LIMA, 2017b).

Os métodos moleculares consistem basicamente na análise do material genético (DNA ou RNA) do microrganismo, permitindo uma identificação mais rápida e precisa que os métodos fenotípicos. Embora tenham inúmeras vantagens, apresentam ainda um custo elevado, sobretudo para países emergentes ou com baixos índices de desenvolvimento, considerando os gastos com os equipamentos (calibração e manutenção) e com insumos. Existem vários métodos moleculares disponíveis, comerciais ou não. Entre os métodos comerciais, desenvolvidos para identificação de micobactérias, vale considerar os testes de hibridização utilizando sonda, como Accu-Probe (Gen-Probe) e o teste INNO-LiPA *Mycobacteria*. O último baseado na amplificação da região interna transcrita entre os genes 16S-23S rRNA (Espaço transcrito intergênico, em inglês: internal *transcribed spacer*- ITS), permitindo a detecção e identificação de 16 espécies de micobactérias. Entre os testes moleculares não comerciais mais usados destaca-se o método PRA-hsp65, que consiste na amplificação de um fragmento de 441 pares de bases do gene *hsp65*, seguida da digestão enzimática do produto amplificado. Os tamanhos e a quantidade de fragmentos digeridos são espécie-específicos, permitindo assim a identificação das principais espécies de importância clínica. O sequenciamento parcial do DNA é considerado hoje o padrão-ouro na identificação de micobactérias. Os alvos mais analisados são: gene da subunidade ribossomal *16S* rDNA, a região ITS, genes *hsp65* e *rpoB*. O sequenciamento de genomas completos tem potencial de identificar todas as espécies conhecidas de micobactérias, mas ainda apresenta custo elevado, análise complexa de bioinformática, que ainda torna seu uso inviável na rotina laboratorial.

Em situações de surtos, além da identificação das espécies de MNT é necessário a realização de técnicas de genotipagem, para diferenciação dos clones. Os métodos de

genotipagem mais utilizados são eletroforese de DNA em campo pulsado (*PFGE – Pulsed Field Gel Electrophoresis*), a tipagem por sequenciamento multi-locus (MLST – *Mult iLocus Sequence Typing*) e a análise de polimorfismos de fragmentos de restrição (RFLP – *Restriction Fragment Length Polymorphisms*). Os testes de sensibilidade aos antimicrobianos são normalmente realizados a partir das colônias isoladas e identificadas, em que os protocolos nacionais e internacionais apresentam padronização semente para algumas espécies de MNT (LIMA, 2017a; SILVA, 2021).

Vale considerar que em alguns casos, o paciente pode apresentar cultura positiva para MNT, sem esse microrganismo estar necessariamente causando a doença. Para estabelecimento do diagnóstico de doença pulmonar por MNT, é necessário atender aos critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais, como apresentado no quadro abaixo (Quadro 4). A Sociedade Torácica Americana (Inglês: *American Thoracic Society*) recomenda a utilização de pelo menos um dos critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos para definir o diagnóstico de MNT. Sendo eles: no mínimo três culturas positivas de secreção respiratória com crescimento da mesma espécie de MNT, cultura de secreção respiratória positiva associada à histologia com granuloma de tecido e/ ou presença de BAAR. Deve ser considerada infecção por MNT, quando ocorre o isolamento dessas micobactérias em espécimes clínicos nobres (biópsia, líquido peritoneal, sinovial, pericárdio, dentre outros) (COELHO, 2017; LIMA, 2017a).

Quadro 4. Critérios para estabelecimento de diagnóstico de doença pulmonar por MNT.

Critérios clínicos e radiológicos	Critérios Microbiológicos
Sintomas respiratórios associados a opacidade nodulares ou cavidades e/ou na radiografia e/ou bronquiectasias e múltiplos pequenos nódulos na tomografia computadorizada de tórax e exclusão de outros diagnósticos, especialmente tuberculose.	Cultura positiva em duas amostras de escarro ou Uma cultura positiva por escovado ou lavado bronco alveolar ou Biópsia pulmonar: processo inflamatório granulomatoso crônico e/ou BAAR no tecido associado à cultura positiva em tecido, escarro ou lavado bronco alveolar.

Fonte: Adaptado de LIMA, 2017a.

2.6. Tratamento de Infecções por MNT e Resistência aos Antimicrobianos

É considerado complexo o tratamento das micobacterioses, devido o tempo de tratamento geralmente ser longo (até 18-24 meses dependendo do quadro) e a cura pode não ser um resultado tangível. Complementando os desafios, temos as peculiaridades de cada doença, o que demanda gastos financeiros com medicamentos e atendimento médico de alta complexidade (DUARTE *et al.*, 2016). Além disso, a maioria das espécies de importância clínica são naturalmente resistentes ou apresentam pouca sensibilidade aos fármacos usados para o tratamento da tuberculose. A recomendação é que sempre que possível, os antimicrobianos sejam selecionados através de testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), estabelecendo assim, os fármacos específicos para cada espécie ou subespécie de acordo como sítio de infecção (COELHO, 2017; FLORES, 2018).

Os tratamentos de infecções por MNT envolvem especialmente os macrolídeos. Eles apresentam uma ótima correlação entre os resultados de suscetibilidade *in vitro* e resposta clínica. Dentre esses, a claritromicina e azitromizina são as opções mais utilizadas, sendo a claritromicina a mais prescrita. O mecanismo de ação dos macrolídeos está relacionado com a síntese de proteína bacteriana, ligando-se à subunidade ribossômica 50S e assim, impedindo o alongamento da cadeia de peptídica. A resistência de MNT aos macrolídeos já foi relatada na literatura, com isso, um regime de monoterapia com esse antimicrobiano não é indicado, pois pode levar a seleção de novas cepas resistentes, com o fracasso do tratamento resultando em um desfecho clínico indesejável (BENTO, GOMES, SILVA, 2020). O esquema terapêutico varia de acordo com a espécie e a doença (Quadro 5).

No caso das MCR, em especial as subespécies do Complexo *M. abscessus*, diferem substancialmente em termos de susceptibilidade antimicrobiana. Pacientes infectados com *M. abscessus* subsp. *massiliense* têm uma resposta mais favorável à terapia baseada em macrolídeos do que os infectados com *M. abscessus* subsp. *abscessus*. Esta discrepância é presumivelmente devido a uma inativação do gene *erm* (metilaseribossomal de eritromicina, inglês: *erythromycin* ribosomal *methylase*) em algumas espécies que está relacionado com a resistência a esses antimicrobianos (BAJAJ, SLECHTA, BARKER, 2022).

Quadro 5. Esquema de tratamento das MNT mais frequentemente isoladas na Europa.

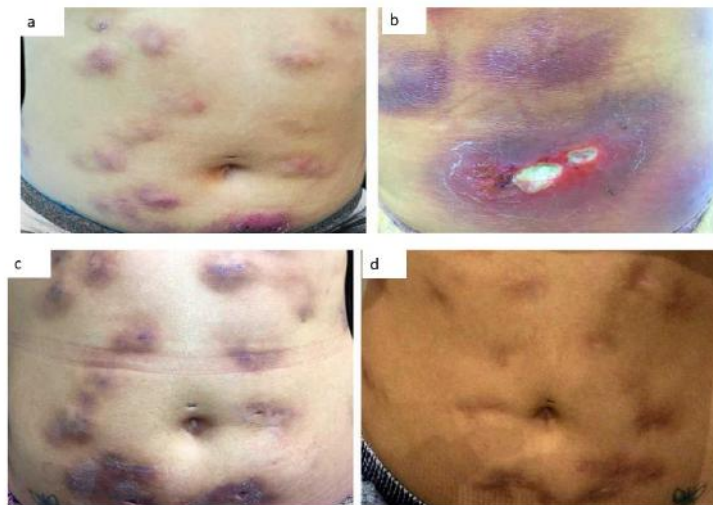
MNT	Especificidade	Esquema Terapêutico
MAC	Doença nodular/ bronquiectásica	Macrólido + R (600mg) + E (25mg/kg) ou Macrólido + E (25mg/kg) (intolerância a rifamicinas).
	Doença fibrocavitária	Macrólido + R (10mg/kg) ou Rifabutina (150-300mg) + E (15mg/kg) + S ou Amicacina (8-10mg/kg) (3x/semana nos primeiros 3 meses).
	MAC resistente a macrólidos	R (10mg/kg) ou Rifabutina (150-300mg) + E (25mg/kg) + H (300mg). Referenciar a um especialista na área.
<i>M. kansasii</i>	Sensível a Rifampicina	R (10mg/kg) + E (15mg/kg) + H (5mg/kg) + Piridoxina (50mg/dia) ou R (10mg/kg) + E (15mg/kg) + Macrólido ou Moxifloxacina (400mg id).
	Resistente a Rifampicina	3 fármacos com susceptibilidade <i>in vitro</i> (macrólido, moxifloxacina, etambutol, sulfametoxazol e estreptomicina).
<i>M. xenopi</i>	-	Macrólido + R (10mg/kg) ou Rifabutina (150-300mg) + H + E (15mg/kg) . ± Estreptomicina ou Amicacina (8-10mg/kg) ou Imipenem (500mg/2-4id).
Complexo <i>M. abscessus</i>	-	Macrólido ^b + Amicacina (10-15mg/kg) ou Imipenem (500mg/2-4id) . Outros fármacos: Linezolida, Tigeciclina, Telitromicina.
<i>M. chelonae</i>	-	Claritromicina (500mg 2id) + 2º fármaco de acordo com TSA (tobramicina, linezolide, imipenem, amicacina, clofaziminam, doxiciclina, ciprofloxacina).
<i>M. fortuitum</i>	-	2 fármacos de acordo com TSA(amicacina, ciprofloxacina, ofloxacina, sulfonamidas, cefoxitina, imipenem, claritromicina e doxiciclina).

Legenda: TSA= teste de sensibilidade antimicrobiano; H = isoniazida; R= rifampicina; Z= pirazinamida; E=etambutol; S=estreptomicina.

Fonte: Adaptado de DUARTE, 2017.

Um protocolo Nacional de tratamento de micobacterioses por MCR foi instituído no Brasil após o surto pós-cirúrgico, baseado na localização, extensão e acometimento das lesões. No caso das Infecções secundárias à mamoplastia de aumento foi recomendado desbridamento cirúrgico, remoção da prótese e o esquema terapêutico com claritromicina, amicacina e impenem. Para o tratamento de lesões cutâneas profundas foi recomendado desbridamento e tratamento com três antimicrobianos (claritromicina, amicacina e imipenem) e o acompanhamento clínico mensal do paciente. Caso o paciente apresente cultura para micobactérias negativa, mas o exame histopatológico mostre a presença de granuloma, será mantida a monoterapia com amicacina por 12 meses, sempre acompanhando o paciente para avaliar possível recidiva da infecção (ANVISA, 2009; DUARTE, 2017). Na Figura 4 é mostrado um caso de infecção cutânea por MNT, apresentando melhora do quando após desbridamento e tratamento com antimicrobiano.

Figura 4. Infecção cutânea por MNT após procedimento invasivo.



Legenda: a e b: após o procedimento invasivo presença de fistula, ulceração e supuração; c: diminuição do processo inflamatório após tratamento; d: após oito meses de tratamento, presença de cicatrizes múltiplas.

Fonte: Adaptado de MELLO *et al.*, 2020.

Ao longo dos anos tem sido relatado o aumento da resistência aos antimicrobianos, tanto em ambiente hospitalar quanto na comunidade. Essa crescente resistência bacteriana aos fármacos pode ser atribuída a diversos fatores, como pressão seletiva do meio ambiente e o uso inadequado dos antimicrobianos, tanto na clínica humana quanto o uso excessivo na agropecuária (RAMOS, 2010).

As infecções mais preocupantes no ambiente hospitalar são aquelas causadas por microrganismos multirresistentes, em especial, as cepas resistentes no mínimo a duas classes de antimicrobiano, reduzindo assim a opção de tratamento, prolongando internações com risco de morte, acarretando custos para o sistema de saúde e danos sociais (VITAL *et al.*, 2019). A resistência envolve diversos fatores que estão diretamente relacionados com a biotransformação intracelular do fármaco, mutações genéticas adquiridas, bombas de efluxo, além do papel importante da parede celular e formação de biofilme, como ocorre com as micobactérias, ocasionando além da resistência aos antimicrobianos, a resistência a variações de temperatura e pH, presença de metais pesados e desinfetantes (REIS, 2014; MARTINS, 2018).

2.7. Estratégias de Desinfecção no Ambiente Hospitalar

Entende-se por esterilização o processo que destrói ou elimina todas as formas de vida microbiana, realizado por métodos físicos ou químicos. Métodos como vapor sob pressão, calor seco, difusão de gás de óxido de etileno, plasma de peróxido de hidrogênio e esterilizantes químicos, são os principais agentes com essa finalidade. A desinfecção descreve os processos que eliminam microrganismos patogênicos, exceto esporos bacterianos, em objetos inanimados. Em ambientes de assistência à saúde, os materiais ou equipamentos, geralmente são desinfetados por produtos químicos líquidos ou esterilização úmida. Por fim, a limpeza consiste na remoção de sujeira visível (por exemplo, matéria orgânica como sangue, pus, fezes e outros fluidos corporais) de objetos e superfícies, normalmente realizada manualmente ou mecanicamente, usando água com detergentes ou produtos enzimáticos. A limpeza completa é essencial antes da desinfecção e esterilização, pois os materiais inorgânicos e orgânicos, que permanecem nas superfícies dos instrumentos, interferem na eficácia desses processos (RUTALA, WEBER, 2008).

Os artigos médicos e hospitalares compreendem instrumentos, objetos de natureza diversa, utensílios, acessórios de equipamentos, entre outros. A portaria n ° 3.012, DE 1 ° de dezembro de 2009, considerou a necessidade de regulamentar o registro dos produtos de ação antimicrobiana para artigos críticos e semicríticos. Artigo crítico é definido como aquele destinado para procedimentos de alto risco, como penetração na pele e mucosa, tecidos subepeteliais e sistema vascular. Estes artigos requerem esterilização. Os artigos semicríticos requerem desinfecção de médio ou de alto nível, ou esterilização, para ter garantia o seu uso. Por fim, a categoria de artigos não críticos consiste naqueles destinados ao contato com a pele

íntegra do paciente e requerem limpeza ou desinfecção de baixo ou médio nível, dependendo do uso a que se destinam (BRASIL, 1994; BRASIL, 2009). A desinfecção de baixo nível consiste quando os desinfetantes têm atividade contra bactérias vegetativas, mas não destroem esporos. Desinfecção de nível intermediário ou de médio nível consiste no processo químico ou físico que tem ação sobre o bacilo da tuberculose, ampla ação contra vírus e fungos, mas não necessariamente destroem todos eles, de objetos inanimados e superfícies (VICKERY, 2014). Desinfecção de alto nível envolve processo químico (esterilizantes químicos) e físico, destruindo todas as formas vegetativas de objetos inanimados e superfície, uma parte dos esporos, quando utilizados com tempo de exposição entre 10-30 minutos (BRASIL, 1994; SOUTO, 2011).

As micobactérias são mais resistentes a ação dos desinfetantes e detergentes em comparação a bactérias Gram-positiva e Gram-negativa. Dentre os agentes químicos que apresentam uma aceitável atividade contra MCR, sobressaem os compostos a base de fenol, ácido peracético, peróxido de hidrogênio, alcoóis, glutaraldeído e ortoftaldeído. O glutaraldeído possui atividade micobactericida comprovada, entretanto, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. A solução de glutaraldeído a 2% em pH alcalino é a comumente utilizada para desinfecção de alto nível e esterilização de objetos vulneráveis ao calor devido sua ação biocida e por não ser corrosivo (SILVA, 2010).

Contudo, foi descrito no Brasil surtos de infecção por MNT de crescimento rápido resistentes ao glutaraldeído (SILVA, 2010; SOUTO, 2011; PINHEIRO, 2017). Para prevenir a ocorrência de novos surtos, foi publicada a Resolução SESDEC nº 431, de 29 de agosto de 2008 que proíbe o uso de esterilizantes líquidos como glutaraldeído 2% para artigos críticos, bem como no dia 27 de fevereiro de 2009 foi publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 8 suspende a esterilização química por imersão para instrumental cirúrgico e produtos para saúde. Entretanto, mesmo com a legislação em vigor, casos de micobacterioses pós-cirúrgicas continuaram sendo notificados no Brasil (ANVISA, 2011).

A Elaboração e implementação de controle dos produtos hospitalares, normas sobre procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização de artigos e superfícies em ambiente hospitalar devem ser estabelecidos pela CCIH e Comissões de Farmácia e terapêutica de cada unidade hospitalar, de acordo com o informe Técnico n° 2º da ANVISA de 2007. Sendo assim, fica evidente a importância de estabelecer protocolos de procedimentos de desinfecção, monitoramento e outras ações preventivas para evitar a ocorrência de novos surtos ou

propagação de bactérias resistentes no ambiente hospitalar (SILVA, 2010; CARVALHO *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

3. JUSTIFICATIVA

As MNT são amplamente encontradas no solo, poeira, água, no qual, a sobrevivência nesses nichos ecológicos ocorre pela capacidade de formar biofilmes (ESTEBAN, GARCIA-COCOA, 2018). Além disso, essas bactérias apresentam uma parede celular mais complexa que outras bactérias, tornando-as mais resistentes a ação de agentes químicos e físicos (BUSER *et al.*, 2019). A resistência aos desinfetantes e a habilidade de sobreviver e crescer em água de torneira e água destilada contribuem para que espécies de MNT causem as IRAS (SEXTON, HARRISON, 2008).

As microbacterioses por MNT são difíceis de diagnosticar e tratar, portanto, essas infecções são consideradas um problema de saúde pública, pela morbidade, sofrimento, consequências psicológicas e sociais. Visto que as MNT sobrevivem a condições extremas e que o ambiente hospitalar é um ambiente propício para a disseminação dessas infecções (FONTANA 2008, BARBOSA, 2011). Nas últimas décadas foram descritos surtos de MNT em diferentes estados brasileiros envolvendo principalmente pacientes submetidos a procedimentos invasivos, relacionados a falhas nos procedimentos de desinfecção de artigos médicos hospitalares, sendo questionada a eficácia de saneantes utilizados, considerados até então seguros para desinfecção de alto nível de artigos críticos e semicríticos (SOUTO, 2011). Com suspensão da esterilização química como o glutaraldeído 2%, pela RDC-ANVISA nº 8 de 2009 sem apresentar alternativas imediatas, é crucial a elaboração de medidas de IRAS ocasionadas por MNT.

Com base no contexto epidemiológico atual da pandemia de Covid-19, as espécies de MNT apresentam considerável relevância. Covid-19 e outras doenças pulmonares como causadas pelo bacilo da tuberculose e MNT possuem sintomas semelhantes, em que a vigilância epidemiológica se faz necessário, para promover a detecção e prevenção de doenças e agravos à saúde (FERNANDES *et al.*, 2021). Além disso, longos períodos de internação dos casos graves de Covid-19 aumentam a exposição aos microrganismos presentes no ambiente hospitalar, entre os quais, deve-se considerar as MNT. Sendo assim, é necessário estabelecer uma reflexão sobre a temática MNT e IRAS, para apontar as principais estratégias de desinfecção/esterilização e assim mitigar os surtos por essas micobactérias.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

O objetivo do estudo foi identificar e analisar as estratégias de desinfecção e esterilização para controle de infecções por micobactérias não tuberculosas (MNT) em ambiente hospitalar através de uma revisão integrativa.

4.2. Objetivos Específicos

- Pesquisar sobre as principais espécies de MNT envolvidas com surtos, portanto as mais preocupantes em termo de saúde pública;
- Avaliar a produção científica sobre as estratégias de desinfecção e esterilização mais eficazes, sobretudo com atividade contras espécies de micobactérias;
- Categorizar os estudos sobre novas tecnologias para desinfecção de superfícies e equipamentos médico-hospitalares.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Desenho do Estudo

A estratégia metodológica elegida para responder ao objetivo proposto, foi a revisão integrativa da literatura, reunindo resultados de estudos anteriores relacionados com o tema em questão, de maneira sistemática e abrangente. Neste estudo foram incluídos dados da literatura empírica e teórica, assim como, a definição de conceito, revisão de teorias e evidências, análises de problemas metodológicos, que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade prática dos estudos avaliados. Revisão integrativa no contexto das IRAS é imprescindível em razão da quantidade crescente de artigos científicos e da amplitude dos problemas e cuidados relacionados à saúde (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010). O processo ocorreu seguindo as seguintes etapas: definição da questão norteadora; busca na literatura; extração dos dados dos estudos selecionados; avaliação dos estudos e síntese dos resultados.

5.2. Questão Principal do Estudo

A questão norteadora para o desenvolvimento desta revisão é baseada em: quais as estratégias de desinfecção/esterilização foram utilizadas para controle de infecções por micobactérias não tuberculosas no ambiente hospitalar?

5.3. Fontes de Busca do Estudo e Coleta de Dados

Para a busca dos artigos científicos foram utilizadas as bases de dados: *US Library of Medicine National Institute of Health* (MEDLINE/ PUBMED), Google acadêmico, Portal CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As bases de dados da coleção BVS são: Literatura Latino- americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *Pan American Health Organization* (PAHO), *World Health Organization Library and Information Services*. (WHOLIS), Literatura do Caribe em Ciências da Saúde (MedCarib), Cochrane, Acervo da Biblioteca de Manguinhos e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO).

As bases de dados foram escolhidas com o intuito de abranger o máximo de informação disponível na literatura. Após a busca e seleção dos artigos científicos, conforme

os critérios de inclusão e exclusão usados para este estudo foram avaliados cerca de 100 artigos em cada plataforma.

5.4. Estratégia de Busca do Estudo

A busca online dos artigos científicos foi realizada utilizando o DeCS, que consiste em acrônimo de Descritores em Ciência da Saúde, com vocabulário controlado que usa descritores para indexação de artigo e outros documentos da área biomédica (<https://decs.bvsalud.org/>). Descritores são palavras-chaves que as bases de dados usam para indexar o artigo. Os descritores utilizados inicialmente na busca foram: “Infecções por *Mycobacterium*”, “micobactérias atípicas” e “infecção nosocomial por micobactérias”. A inspeção dos artigos ocorreu do período de 22 de junho de 2021 a 25 de outubro de 2021, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, apresentado no item subscrito.

Contudo, a análise não foi condizente com o objetivo do trabalho e decidiu-se por buscar novos descritores e suas combinações na língua portuguesa e inglesa, que contemplassem o tema tratado nesse estudo. Para a nova pesquisa foram utilizados: “micobactérias não tuberculosas”, “*Non-tuberculosis Mycobacterium*”, “*Non tuberculous Mycobacteria*” “Desinfetantes e micobactérias”, “*Disinfectants Mycobacterium*”, “Desinfecção e micobactérias”, “*Desinfecton Mycobacteria*”, “*Water and Mycobacteria linfection*” “Micobactéria e Infecção hospitalar” “Micobactéria Infecção relacionada à assistência saúde”, características microbiológicas da água, “*Hospital infecton and Mycobacterium non tuberculosis*” e “*infection and Mycobacterium non tuberculosis*”.

Como a estratégia de busca, resultou em uma lista extensa de artigos, optou-se por filtrar a pesquisa nos últimos 13 anos, ou seja, de 2008 a 2021, considerando que no ano de 2008 foram relatados surtos de MNT em diversos estados do Brasil. Nesse contexto, é importante reforçar que a partir de 2009 a Anvisa determinou a notificação compulsória de infecções causadas por MCR (FERNANDES, 2017).

5.5. Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo

A seleção dos artigos científicos relacionados à temática do presente trabalho seguiu os seguintes critérios de inclusão: artigos completos, nos idiomas: português e inglês, no período de 13 anos, de 2008 a 2021, que abordassem as MNT e o isolamento em água com implicação na saúde humana, as MNT e infecção relacionadas à assistência à saúde, as

estratégias de desinfecção para o controle de micobactérias no ambiente hospitalar, assim como resistência das MNT aos desinfetantes. Foram excluídos artigos repetidos nas bases de dados, artigos de opinião, livros eletrônicos, relato de caso, artigos fora do período previamente estabelecido e artigos que não abordam diretamente o tema dessa revisão.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados da busca foram separados e classificados em artigos obtidos (O) e artigos incluídos (I). Foram nomeados artigos obtidos aqueles que seguiram os critérios de inclusão pré-estabelecidos e separados de acordo com cada base de dados avaliada e por palavra-chave. Os artigos repetidos foram excluídos, seguindo os critérios de exclusão e os artigos restantes nomeados artigos incluídos no presente trabalho (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados obtidos nas buscas realizadas com as diferentes palavras-chave separadas entre as principais bases de dados avaliadas.

Palavra – Chave	PubMed		Google Acadêmico		BVS	
	O	I	O	I	O	I
Micobactérias não tuberculosas	1	0	1.080	52	3301	49
<i>Non tuberculous Mycobacteria</i>	14.667	20	195.000	3	13.712	6
<i>Non- tuberculosis Mycobacterium</i>	12.635	16	67.800	19	26.859	0
Desinfetantes da Água	0	0	15.900	33	1.694	5
<i>Water Disinfectants</i>	13,320	4	34.500	53	2.876	2
Infecção hospitalar e micobactérias não tuberculosas	0	0	5.840	28	105	74
<i>Hospital infection and Mycobacterium non tuberculosis</i>	2.215	27	29.300	7	808	5
Características microbiológicas da água	0	0	15.700	88	27	0
<i>Water and Mycobacterial infection</i>	4.835	1	17.900	17	458	4
Desinfetante <i>Mycobacterium</i>	0	0	2.280	10	108	23
<i>Disinfectants Mycobacterium</i>	478	8	16.900	6	146	0
Total	48.151	76	402.200	316	50.094	168

Legenda: O: obtidos; I: incluídos.

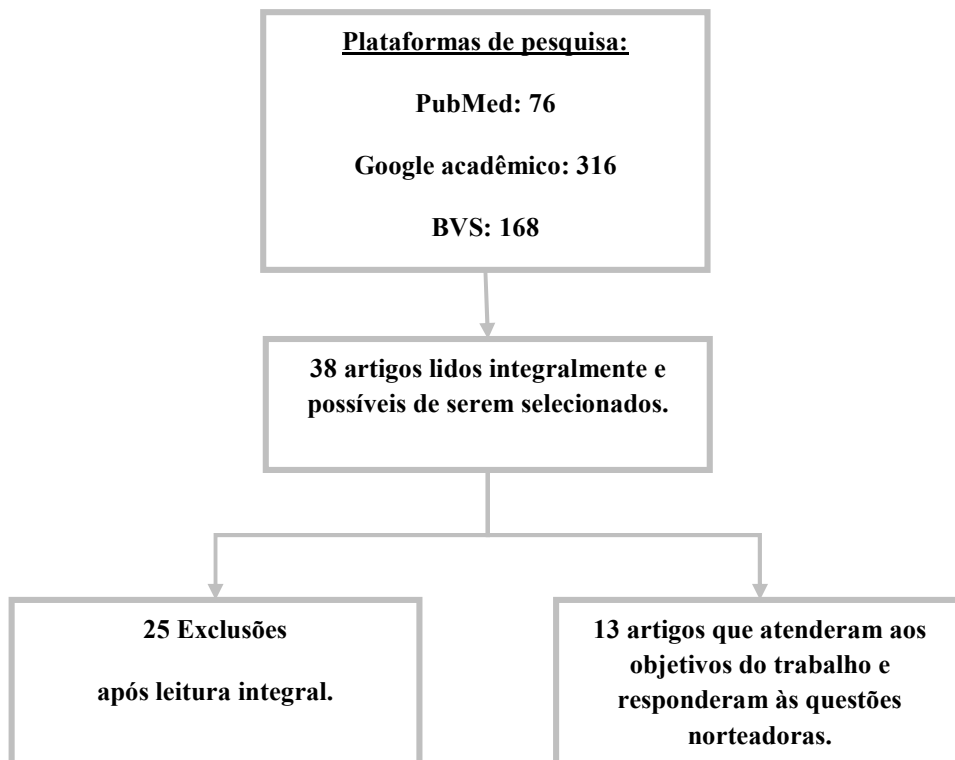
Fonte: Criado pela autora, 2022.

A busca na base de dados Pubmed resultou em 76 artigos, e os descritores “*non tuberculous Mycobacteria*” e “*Hospital infection and non tuberculous Mycobacteria*” forneceram o maior número de artigos, 20 e 27 respectivamente. A pesquisa na coleção BVS resultou em um total de 168 artigos, apesar da extensa base de dados incluídos, os descritores “*Non - tuberculosis Mycobacterium*” e “Características Microbiológicas da Água” não apresentaram resultados. Os descritores “Infecção hospitalar”, “micobactérias não tuberculosas” e “*Mycobacterium* não tuberculosa” apresentaram o maior número de resultados, 74 e 49 respectivamente.

O Google *scholar* ou Google acadêmico foi a base de dados que mais gerou resultados, com 316 artigos totais, como um elevado número de resultados, no qual todos os descritores utilizados geraram resultados. Os descritores “Características Microbiológicas da Água” e “*Water Disinfectants*” geraram mais resultados que os demais.

A seleção de artigos incluiu 560 trabalhos (figura 5) que foram selecionados através da leitura dos títulos e resumos. Desses artigos foram eleitos 38 para leitura de forma integral, depois disso, 13 artigos foram selecionados, os demais foram excluídos por não atender o objetivo e / ou questão norteadora do trabalho.

Figura 5. Fluxograma de seleção de artigos segundo as bases de dados avaliadas.



Fonte: Criado pela autora, 2022.

Em seguimento, os artigos seleccionados foram dispostos em quadro a fim de auxiliar na melhor compreensão dos resultados. Estes foram descritos de acordo com o autor e ano de publicação, objetivo, espécies mais estudadas e estratégia de desinfeção (Quadro 6).

Quadro 6. Síntese dos artigos utilizados no estudo.

Artigo	Objetivo	Espécies mais relacionadas	Estratégia de desinfecção/prevenção
SOUTO, <i>et al.</i> , 2012.	Avaliação da suscetibilidade de MCR por métodos confirmatórios. Para isso foi realizada análise de atividade micobactericida de desinfetantes, como produtos à base de glutaraldeído, ácido peracético e ortoftalaldeído.	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> , <i>M. chelonae</i> e <i>M. fortuitum</i>	Sugere-se que o uso de produtos à base de glutaraldeído seja suspenso para desinfecção de alto nível, já que todas as cepas de <i>M. Abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> foram tolerantes a esse desinfetante. E que uma possibilidade para substituição seria os produtos à base de ácido peracético.
SOUZA, 2012.	Investigou-se a inativação de <i>M. abscessus</i> induzida por alta pressão em diferentes condições de temperatura e de pH visando progredir em direção a um método de esterilização.	<i>M. abscessus</i>	Os tratamentos com alta pressão hidrostática foram efetivos na inativação completa da cepa de <i>M. abscessus</i> em extremos de temperatura e de pH.
LOWE, 2013.	Avaliar a capacidade do dióxido de cloro (ClO ₂) eliminar patógenos conhecidos em quartos hospitalares para esterilização ambiental, como estratégia para controle de IRAS.	<i>M. smegmatis</i>	Este estudo demonstra que o ClO ₂ pode fornecer uma opção viável para a descontaminação de organismos bacterianos. Mais estudos são necessários para validar a utilidade do ClO ₂ gasoso como uma modalidade de controle de infecção no ambiente de saúde.
BOCIAN, GRZYBOWSKA, TYSKI, 2014.	O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade micobactericida de desinfetantes químicos e antissépticos selecionados usados nas áreas médica e veterinária	<i>M. avium</i> e <i>M. terrae</i>	Antes da introdução do produto no mercado, é importante estabelecer as condições adequadas para a utilização do produto, como concentração de uso, tempo de contato e condições de limpeza e sujeira.
PSALTIKIDIS, 2014.	Buscar evidências sobre a efetividade, toxicidade e potenciais danos causados aos endoscópios pelos germicidas, alternativos ao glutaraldeído, disponíveis no mercado brasileiro.	<i>M. smegmatis</i>	As publicações apontaram para a superioridade do ácido peracético e do ortoftalaldeído quanto à eficácia na desinfecção de alto nível.

VICKERY <i>et al.</i> , 2014.	Este estudo investigou a eficácia da desinfecção de um dispositivo automatizado à base de peróxido de hidrogênio, o Trophon®EPR, em relação a uma série de padrões internacionais.	<i>M. terrae</i>	O dispositivo satisfaz os critérios para desinfecção de alto nível e eficácia de desinfecção esporicida em todos os padrões testados.
GARVEY <i>et al.</i> , 2016.	Estudo teve como objetivo avaliar a extensão da contaminação microbiológica nos aparelhos de aquecimento e refrigeração usados com as máquinas de circulação extracorpórea. Foi avaliada estratégias de descontaminação para redução da carga microbiana.	<i>M. chimaera</i>	As medidas adotadas foram eficazes para redução da carga microbiana, como remoção da tubulação interna suja com biofilme, seguido de regime de descontaminação semanal com ácido peracético.
BURGESS <i>et al.</i> , 2017.	O glutaraldeído alcalino ativado (GTA) continua sendo um dos desinfetantes de alto nível mais amplamente usados em todo o mundo. No entanto, vários relatórios destacaram o potencial de micobactérias não tuberculosas de desenvolver resistência de a desinfecção de alto nível realizada por esse esterilizante químico. Como a resistência ao aldeído pode levar à resistência cruzada a outros biocidas o estudo investigou o perfil de suscetibilidade de isolados de <i>M. chelonae</i> e <i>M. abscessus</i> resistentes a GTA a vários desinfetantes químicos.	<i>M. abscessus</i> e <i>M. chelonae</i>	Desinfetantes à base de ácido peracético e peróxido de hidrogênio mostraram eficiência contra todos os isolados de <i>Mycobacterium</i> , enquanto os desinfetantes à base de glutaraldeído e ortoftalaldeído apresentaram resultados variáveis em condições diferentes das usuais, sendo necessário mais estudos.
DIAS, 2017.	Avaliar a atividade micobactericida de desinfetantes de alto nível à base de Glutaraldeído, de Ácido peracético e de Peróxido de hidrogênio e de Glucoprotamina por meio do Método Confirmatório para avaliação da atividade micobactericida de desinfetantes, conforme POP INCQS nº 65.3240.009, utilizando <i>M. bovis</i> cepa BCG Moreau e <i>M. abscessus subsp. bolletii</i> , como cepas de referência preconizadas pela legislação vigente.	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i>	O desinfetante à base de Glutaraldeído não foi capaz de eliminar <i>M. bovis</i> e nem <i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> . O desinfetante à base de Ácido peracético e peróxido de hidrogênio foi eficaz frente aos microrganismos testados.
YANG <i>et al.</i> , 2017.	Um estudo para examinar a eficácia de um dispositivo móvel, automático, Robô de Desinfecção Hiper Light (modelo: Hyper Light P3), que utilizou UV-C para eliminar microrganismos hospitalares como: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente, <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente,	<i>M. abscessus</i>	Foi também avaliado o desempenho deste dispositivo na desinfecção de quartos hospitalares previamente admitidos por pacientes portadores de MRSA e VRE. Uma redução substancial foi observada em todos os microrganismos testados, independentemente do tempo de exposição. O

	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA), <i>Enterococcus faecium</i> resistente (VRE) à vancomicina, <i>M. subsp. abscessus</i> e <i>Aspergillus fumigatus</i> .		sistema de desinfecção UV-C foi eficaz em matar patógenos MDR. Mais estudos são necessários para confirmar sua eficácia como método adjuvante na desinfecção do ambiente hospitalar.
FALKINHAM, 2020.	O trabalho apresentou os seguintes objetivos: a) desenvolver um protocolo para desinfetar os reservatórios de água dos nos aparelhos de aquecimento e refrigeração para reduzir o número de MNT e, assim, evitar a potencial aerossolização dessas micobactérias; b) estratégias para interromper os biofilmes de superfície dos nos aparelhos de aquecimento e refrigeração para reduzir a contaminação dos aparelhos após a desinfecção.	<i>M. chimaera</i> e <i>M. subsp. abscessus</i>	A combinação de um detergente enzimático e Clorox foi um tratamento de desinfecção eficaz e atrasou significativamente o reaparecimento de <i>M. chimaera</i> no reservatório dos aparelhos de aquecimento e refrigeração.
HUBER, et al., 2020.	Avaliar o efeito um robô de desinfecção de instalações de saúde e hospitais, baseado na ação da luz ultravioleta gerada pelo dispositivo portátil de xenônio pulsado contra micobactérias.	<i>M. fortuitum</i>	Este estudo é significativo porque os dispositivos estão se tornando comumente usados para desinfecção de áreas em ambientes hospitalares.
SCHINKÖTH et al., 2021.	Avaliaram em laboratório a ação da mistura de ácido peroxiacético e peróxido de hidrogênio (aPAA-HP) contra SARS-CoV-2), micobactérias e esporos bacterianos	Complexo <i>M. fortuitum</i>	Os resultados demonstram que o a PAA-HP é um procedimento altamente eficiente para desinfecção de ambientes aéreos. A desinfecção do ar não é apenas de importância para operação segura de laboratórios e salas de animais onde os agentes infecciosos são manuseados, mas também crucial em emergências de saúde pública

O glutaraldeído 2% ainda hoje é utilizado em todo mundo na desinfecção de alto nível, especialmente por não apresentar ação corrosiva para maioria dos materiais e não alterar componentes de borracha ou plástico. Todavia, algumas espécies de MNT apresentam tolerância e este esterilizante químico, além de que o uso do glutaraldeído também tem sido desencorajado, devido sua toxicidade, acarretando sensibilização cutânea e respiratória da equipe hospitalar (BOCIAN, GRZYBOWSKA, TYSKI, 2014).

As MNT mais incidentes nos casos de infecções pós-cirúrgicas no Brasil foram as seguintes MCR: *M. abscessus* subs. *bolletii*, *M. abscessus* subs *abscessus*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. chelonae* especialmente, *M. abscessus* subs. *massiliense* clone BRA100 (LIMA, 2017). *M. abscessus* subs. *massiliense* é o mais prevalente nos casos pós-cirúrgicos no Brasil, exceto nas infecções secundárias à mamoplastia, onde destaca-se a espécie *M. fortuitum*. O clone BRA100 apresenta tolerância ao glutaraldeído 2% após 10 minutos de exposição. Esse clone é predominante no Brasil, apresentando sensibilidade *in vitro* à amicacina, claritromicina e tigeciclina, porém resistência à doxiciclina, ciprofloxacino e moxifloxacino. Apresenta sensibilidade intermediária à cefoxitina, imipenm e lienzolida (ANVISA, 2009). A transmissão desse clone e de outras MCR foi relacionada a processos cirúrgicos e estéticos como lipoaspiração, vídeocirurgias, implantes de silicone, acupuntura e aplicações de injetáveis como para mesoterapia (SOUTO, 2012; ANVISA, 2011; DUARTE *et al.*, 2009; COELHO, 2017).

Entre as alternativas ao glutaraldeído avaliadas, pode ser considerado o ortoftalaldeído 5,5%, com ação comprovada contra micobactérias, sendo indicado para desinfecção de alto nível para materiais sensíveis ao calor. Sua ação rápida contra micobactérias tem sido associada à sua composição, que tem a capacidade de interagir com os componentes lipídicos da parede celular de micobacterias (SOUTO, 2011; PINHEIRO, 2017). Ortoftalaldeído é contraindicado para desinfecção de alto nível de cistoscópios, devido ao risco de reação anafilática do paciente (SOUTO, 2012; PSALTIKIDIS, 2014). O ácido peracético 0,20% possui atividade bactericida, esporocida, fungicida e virucida. Essa substância tem sido associada ao peróxido de hidrogênio para uma melhor eficácia (SILVA, 2010). Estudos confirmam a efetividade do ácido peracético contra diversas espécies de micobactérias quando comparado com glutaraldeído, inclusive apresentando atividade contra o clone BRA100 (DIAS, 2017). O peróxido de hidrogênio também se mostrou efetivo contra as micobactérias (BURGESS, 2017). As desvantagens do ácido peracético incluem a instabilidade do produto quando diluído, ação corrosiva para metais (aço, latão, bronze e ferro galvanizado) e o custo elevado (DIAS, 2017). Um estudo realizado em 2014 mostrou que

desinfetante à base de cloro apresentou atividade contra as cepas de *M. avium* e *M. terrae*, usadas nos ensaios recomendados pelo Comitê Europeu. Dessa forma, o dióxido de cloro pode ser uma alternativa aos aldeídos na desinfecção de endoscópios e outros equipamentos médicos (BOCIAN, GRZYBOWSKA, TYSKI, 2014).

Desenvolver novas estratégias para desinfecção de alto nível de equipamento médico é importante para evitar a ocorrência de IRAS por diferentes microrganismos. Vista disso, é promissora a estratégia de desinfecção que combina tratamento físico com químico, como a esterilização por Alta pressão hidrostática (APH). APH que consiste em um método utilizado em materiais médicos cirúrgicos termossensíveis, eficiente na inativação de *M. abscessus* (SOUZA, 2012). A combinação desse método com diferentes condições de temperaturas, tempo de exposição, condições de pH, considerando as peculiaridades de cada microrganismo, pode resultar na redução da carga microbiana ou até mesmo esterilização de materiais. Para *M. abscessus* cepa ATCC 2544, por exemplo, os tratamentos foram efetivos em extremos de temperatura (-15 °C e 60 °C) e de pH (pH 4.0 e 9.0), a 250 megapascal, por 45 minutos, sugerindo sua aplicabilidade em materiais cirúrgicos (SOUZA, 2012).

Novos estudos apoiam a desinfecção automatizada frente à manual, visto que os métodos tradicionais são susceptíveis a possíveis erros da operação. Transdutores de ultrassom são equipamentos médicos reutilizáveis, que requerem reprocessamento adequado entre os procedimentos, para prevenir a transmissão de diversos tipos de infecções aos pacientes (VICKERY, 2014). Nesse contexto, foi avaliada uma tecnologia automatizada à base de peróxido de hidrogênio para desinfecção de alto nível de transdutores de ultrassom. Os testes foram realizados de acordo com as recomendações de protocolo europeu, apresentando alta eficiência de desinfecção em transdutor de intracavidade. O desenvolvimento de dispositivos de desinfecção de alto nível automatizados não são tóxicos, além do seu uso reduzir os riscos para operadores e pacientes. Esse procedimento cada vez mais vem sendo recomendado por países europeus para desinfecção no reprocessamento de equipamentos médicos (VICKERY, 2014).

Máquina de circulação extracorpórea consiste em um dispositivo artificial usado em cirurgia cardíaca, em que a circulação do sangue do paciente é total ou parcialmente transportada para fora do organismo, passando por tubos e órgãos artificiais, sendo restaurado ao final do procedimento. Aparelhos de aquecimento e refrigeração são usados em conjunto com esse equipamento. Surtos de MNT, principalmente por cepas de *M. chimaerae* e *M. abscessus* subsp. *abscessus*, foram relatados na Europa envolvendo essas unidades de aquecimento e refrigeração (GARVEY, 2016; FALKINHAM, 2020). Com isso, diversos

procedimentos foram investigados e comparados, a fim de reduzir a carga microbiana desse equipamento. Os procedimentos de descontaminação recomendados pelo fabricante foram modificados, incluindo mais ciclos de descontaminação, com substituição do desinfetante a base de cloro pelo ácido peracético, além da troca semanal de tubos plástico para eliminar biofilmes. O regime de descontaminação mais as medidas adotadas para controle de biofilme foram eficazes na redução da carga biológica (GARVEY, 2016). Outro estudo adicionou uma etapa na desinfecção utilizando detergente enzimático, pois tem sido relatada a eficácia desses detergentes para remover biofilmes bacterianos. Os resultados do estudo forma promissores (FALKINHAM, 2020).

Métodos automatizados vêm sendo cada vez mais desenvolvidos e avaliados, como estratégia de controle de micobactérias em ambiente hospitalar. O dispositivo móvel Robô de desinfecção *Hiper Light* (modelo: *Hyper Light P3*) utiliza a radiação ultravioleta-C (UV-C) para eliminar patógenos multirresistentes relacionado a infecção hospitalar. O resultado do uso de UV-C mostrou-se promissor, porém mais estudos são necessários para confirmar sua eficácia como método auxiliar na desinfecção do ambiente hospitalar. Alguns estudos inclusive demonstraram que a radiação ultravioleta pode ser usada na redução e no controle de MNT em sistemas de distribuição de água potável (YANG, 2017).

A radiação germicida ultravioleta produzida a partir de um dispositivo portátil emissor de xenônio pulsado em conjunto com a desinfecção manual pode auxiliar na redução da carga microbiana, diminuindo os riscos de infecções adquiridas em ambiente hospitalar. A eficácia desse método foi avaliada usando cepa de *M. fortuitum*, que é uma micobactéria resistente à radiação ultravioleta e menos virulenta que *M. tuberculosis*. Entretanto, a formação de biofilme é uma limitação para o método, pois a luz ultravioleta não consegue penetrar nos agregados bacterianos. O tipo de material tratado também afeta a eficácia, assim como a espécie micobacteriana avaliada. Mesmo considerando as limitações do método, essa tecnologia vem se popularizando para desinfecção hospitalar, porém mais estudos são necessários (HUBER, 2020).

Medidas básicas como a realização correta de limpeza e desinfecção podem prevenir a seleção de cepas tolerantes aos desinfetantes. Vigilância contínua, a avaliação da limpeza, desinfecção e esterilização e equipamentos e superfícies devem ser realizados com frequência. Higienização das mãos, isolamento do paciente quando necessário e o uso de tecnologias automatizadas de descontaminação de equipamentos e ambiente, podem ser incorporadas na rotina de desinfecção (BUSER *et al.*, 2019; NAPOLES, 2020). Alguns fatores podem afetar a eficácia da desinfecção bem como da esterilização, anulando ou limitando esses processos.

Considerando os casos de MCR no Brasil, a tolerância ao glutaraldeído não é o único fator desencadeante dos surtos, pois diversos casos de infecções foram causados por espécies não tolerantes ao desinfetante (ANVISA, 2009). Sendo assim, além da seleção de cepas tolerantes / resistentes aos agentes de desinfecção, é possível considerar outros fatores que possam ter contribuído para o surto no Brasil, especialmente envolvendo falhas nos procedimentos de desinfecção de alto nível como: na limpeza prévia de artigos para redução da matéria orgânica e inorgânica presente no material, a concentração do biocida e tempo de exposição (RUTALA, WEBER, 2008). Sabe-se que há controvérsias acerca da reutilização e reprocessamento dos artigos médicos hospitalares de uso único. De um lado questões como o alto custo e até mesmo impactos ambientais, relativas ao descarte de resíduos de serviços de saúde. No outro, a dificuldade de limpeza de alguns artigos cirúrgicos, etapa necessária e prévia à esterilização química. É recomendado sempre que possível adquirir e utilizar materiais termoresistentes (FONTANA, 2008).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão integrativa da literatura, foi possível concluir em relação a temática MNT e as estratégias de desinfecção para prevenção de IRAS que, apesar de ser reconhecida as principais espécies de micobactérias de importância clínica, mais estudos são necessários para estabelecer as rotas de transmissão de MNT e é de grande importância realizar o monitoramento de MNT em água potável, em especial, em ambientes de assistência à saúde, visto que é uma possível fonte de transmissão.

Embora seja crescente o número de estudos sobre biofilmes, ainda é necessário melhor compreensão dos mecanismos de formação dessas comunidades complexas de microrganismo como MNT. Assim, torna-se possível estabelecer medidas de controle mais eficientes, pois já foi reconhecida a limitação de diversos protocolos de desinfecção contra biofilme. Da mesma forma, é importante compreender a relação das micobactérias com outros microrganismos em ambientes aquáticos, avaliando os impactos genéticos dessas interações na virulência e transmissão de MNT.

Dependendo do tipo de artigo hospitalar e sua composição, o orto-ftaldeído, e principalmente o ácido peracético, são esterilizantes químicos alternativos ao glutaraldeído na desinfecção de alto nível. Novas tecnologias de desinfecção/esterilização vêm se mostrando promissoras para a eliminação de microrganismos multiresistentes. Sendo assim, é reconhecida a necessidade de novos protocolos como métodos de desinfecção, que apresentem resultados promissoras para a desinfecção de alto nível de artigos médicos e/ou ambiente.

Atentando as particularidades e riscos de colonização/contaminação dos artigos e equipamentos, dos microrganismos envolvidos, nos procedimentos, nos ambientes hospitalares, é fundamental que as medidas básicas de limpeza e desinfecção sejam realizadas de forma correta, respeitando a concentração dos desinfetantes e o tempo de exposição. Além disso, mais importante do que novas tecnologias de desinfecção/esterilização são necessárias realizar o treinamento periódico da equipe de saúde, detecção precoce dos casos de infecção, protocolos de intervenção, sendo essas estratégias eficientes para o controle das IRAS causadas por MNT.

8. REFERÊNCIAS

AHMED, I. *et al.* Non-tuberculous mycobacterial infections — A neglected and emerging problem. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 92, p. S46-S50, 2020.

ARMBRUSTER, C. R. *et al.* A biofilm model developed to investigate survival and disinfection of *Mycobacterium mucogenicum* in potable water, Biofouling: **The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research**, 28:10, 1129-1139.2012

ANVISA. Informe Técnico No. 2 - Medidas para a interrupção do surto de infecção por MCR e ações preventivas, 2007.

ANVISA. Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde - **Relatório descrito de investigação de casos de infecções por micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido (MCR) no Brasil no período de 1998 a 2009**. 2011.

ANVISA. Comunicado de risco n. 002/2014 - GVIMS/GGTES/ANVISA – Revisado. Infecções por Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR) relacionadas a procedimentos invasivos em serviços de saúde e clínicas cosméticas, no período de Janeiro de 2010 a setembro de 2014.

ANVISA. **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2021-2025)**, 2021.

AZEVEDO, M. P. F. Infecções cirúrgicas em ortopedia causadas por micobactérias de crescimento rápido: revisão integrativa da literatura. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo. 2012.

BAH, A. *et al.* The lipid virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis* exert multilayered control over autophagy-related pathways in infected human macrophages. **Cells**, v. 9, n. 3, p. 666, 2020.

BAJAJ, A. O.; SLECHTA, E. S.; BARKER, A. P. Rapid and Accurate Differentiation of Mycobacteroides abscessus Complex Species by Liquid Chromatography-Ultra-High-Resolution Orbitrap™ Mass Spectrometry. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, p. 243, 2022.

BAKKER, M. I. *et al.* Population survey to determine risk factors for *Mycobacterium leprae* transmission and infection. **International Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 6, p. 1329-1336, 2004.

BARROS, F. E. Construindo estratégia educative relacionada a infecções na assistência à saúde e munida de hematológica e a enfermagem. **Dissertação de Mestrado**, 2017.

BARBOSA, L. S.; SARTORI, M. R. K. Métodos de esterilização de artigos hospitalares efetivos conta micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 5, 2011.

BENITO, M. *et al.* Amebas de vida livre em águas residuais y fangos: Su papel como reservorio natural de bacterias potencialmente patógenas. **Revista de Salud Ambiental**, v. 18, n. 1, p. 69-77, 2018.

BENTO, C. M.; GOMES, M. S.; SILVA, T. Looking beyond typical treatments for atypical Mycobacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 1, p. 18, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde, Brasil, Coordenação de Controle de controle de infecção hospitalar Processamento de Artigos e Superfícies em Estabelecimentos de Saúde, 1994.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 2616, 12 de maio de 1998** – Regulamenta o programa de Controle de Infecção Hospitalar no País. Diário Oficial da União, Brasília, p. 133, (Seção 1)13 de maio de 1998.

BRASIL. Portaria nº 3.012, de 1º de dezembro de 2009. Ministério da Saúde, Regulamento Técnico MERCOSUL para Produtos com Ação Antimicrobiana Utilizados em Artigos Críticos e Semi-críticos, Áreas Críticas e Semi-críticas e Esterilizantes. **Diário Oficial da União**, 2009.

BRASIL - NOTA TÉCNICA nº 01/2017 – Conjunta CECISS/LACEN//SUV/SUH/HNR/SUR/SES-SC. Orientações a todos os Serviços de Saúde quanto: A notificação e Investigação dos casos de Eventos Adversos Infecciosos – Infecção Relacionada à Assistência a Saúde – IRAS casos de Micobacteriose Não Tuberculosa- MNT Cirúrgica - Micobactéria de Crescimento Rápido (MCR), 2017.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Anvisa, 160p.: il.10 volumes, 2020.

BOCIAN, E.; GRZYBOWSKA, W. ; TYSKI, S. Evaluation of mycobactericidal activity of selected chemical disinfectants and antiseptics according to European standards, **Med Sci Monit**, 20: 666-673. 2014.

BURGESS, W. *et al.* Disinfectant Susceptibility Profiling of Glutaraldehyde-Resistant Non tuberculous Mycobacteria. **Infection control & hospital epidemiology**, 2017

BUSER, G. L. *et al.* Outbreak of nontuberculous mycobacteria joint prosthesis infections, Oregon, USA, 2010–2016. **Emerging infectious diseases**, v. 25, n. 5, p. 849, 2019.

CAMPOS, H. S. Manejo da doença micobacteriana não-tuberculosa. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, 8(2), 39-50, 2000.

CARVALHO, N. F. G. *et al.* Caracterização dos surtos causados pelo grupo *Mycobacterium abscessus*. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 71, n. 2, p. 228-236, 2012.

COELHO, L. G. A. Ocorrência de micobactérias não causadoras de tuberculose no Brasil. **Trabalho de Conclusão de Curso**, 2017.

COSTA, M. *et al.* Principais micro-organismos responsáveis por infecções relacionadas à assistência em saúde (iras) em UTIs: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 8, n. 1, p. 30-30, 2019.

D'ANTONIO, S. *et al.* An unusual outbreak of nontuberculous mycobacteria in hospital respiratory wards: association with nontuberculous mycobacterial colonization of hospital water supply network. **International journal of mycobacteriology**, v. 5, n. 2, p. 244-247, 2016.

DESAI, A. N.; HURTADO, R. M. Infecções e surtos de micobactérias não tuberculosas em ambientes hospitalares. **Curr Treat Options Infect Dis** **10**, 169–181, 2018.

DIAS, P. G. F. Avaliação da atividade micobactericida de desinfetantes de alto nível registrados e comercializados no Brasil. **Trabalho de Conclusão de Curso**, 2017.

DIAS-LIMA, A. Ecologia médica: uma visão holística no contexto das enfermidades humanas. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 38, n. 2, p. 165-172, 2014.

DUARTE, R. *et al.* Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. Lisboa: **Direção-Geral da Saúde**, 2016.

DUBOIS, V. *et al.* *Mycobacterium abscessus* virulence trait unraveled by transcriptomic profiling in amoeba and macrophages. **PLoS Pathogens**, v. 15, n. 11, p. e1008069, 2019.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSERH). Hospital Universitário Professor Alberto Antunes – Protocolo PRO/ SVSSP. SCIRAS/P008/2019.

Investigação e medidas para contenção de surtos. Versão 1.0. Maceió, p.1-13, 2019.

ESTEBAN, J. ; GARCÍA-COCA, M. *Mycobacterium biofilms*. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 2651, 2018.

FALKINHAM, J. O. Disinfection and cleaning of heaterecooler units: suspension- and biofilm-killing. **Journal of Hospital Infection**, 2020.

FERNANDES, H. M. Z. Ocorrência de micobactérias não associadas à tuberculose e outras bactérias em água mineral engarrafada. **Dissertação de Mestrado**, 2017.

FERNANDES, H. M. Z. *et al.* Corona vírus disease 2019 (COVID-19) treatment versus mycobacterial infections: Better safe than sorry?. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, p. 1-2, 2021.

FLORES, V. C. Perfil de Susceptibilidade e atividade antimicrobiana sobre biofilmes de Micobactérias não Tuberculosas de crescimento rápido. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Santa Maria. 2014.

FLORES, V. C. *et al.* Resistência de biofilmes formados por micobactérias de crescimento rápido frente a antimicrobianos. **Tese de Doutorado**. Universidade Federal de Santa Maria. 2018.

FONTANA, R. T. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 59, p. 703-706, 2006.

FORBES, B. A. Mycobacterial taxonomy. **Journal of clinical microbiology**, v. 55, n. 2, p. 380-383, 2017.

FORRELLAD, M. *et al.* Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis complex*. **Virulence**, v. 4, n. 1, p. 3-66, 2013.

GAGNEUX, S. Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 4, p. 202, 2018.

GARVEY, M. I. *et al.* Decontamination of heaterecooler units associated with contamination by atypical mycobacteria. **Journal of Hospital Infection**, 2016.

Genus Mycobacterium. LPSN.dsmz.de, 2022. Disponível em:
<<https://www.bacterio.net/genus/mycobacterium>>. 2022

GOMES, H. M. S.; GASPARETTO, V. Custos de infecções hospitalares: uma revisão da literatura. In: **Anais do Congresso Brasileiro de Custos-ABC**, 2021.

HUBER, T. W. *et al.* Efficacy of pulsed-xenon ultraviolet light on reduction of *Mycobacterium fortuitum*. **SAGE Open Medicine**, 2020.

JOHANSEN, M. D.; HERRMANN, J.-L.; KREMER, L. Non-tuberculous mycobacteria and therise of *Mycobacterium abscessus*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 7, p. 392-407, 2020.

JOHANSEN, M. D.; KREMER, L. Depletion confers hyper susceptibility to *Mycobacterium fortuitum* in a zebrafish model. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, p. 357, 2020.

LAKE, M. A.; AMBROSE, L. R.; LIPMAN, M. C. I. *et al.*, “Why me, why now?”. Using clinical immunology and epidemiology to explain whogets non tuberculous mycobacterial infection. **BMC Med.** v.14, n.54, p.1-13.

LEAL, M. A.; FREITAS-VILELA, A. A. Custos das infecções relacionadas à assistência em saúde em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, 2021.

LEÃO, S. *et al.* Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria. **European Commision, International Cooperation for Developing Countries**, 1 ed. , 2004.

LIMA, A. C. O. Prevalência de micobacterias não tuberculosas em pacientes suspeitos de tuberculose em uma unidade de referência na Amazônia brasileira. **Dissertação de Mestrado**, 2017 a.

LIMA, J. C. V. *et al.* Aspectos da epidemiologia de micobactérias não tuberculosas identificadas no Laboratório Central de Saúde Pública do estado do Piauí, 2010-2016. **Tese de Doutorado**, 2017 b.

LOPEMAN, R. C. *et al.* *Mycobacterium abscessus*: environmental bacterium turned clinical nightmare. **Microorganisms**, v. 7, n. 3, p. 90, 2019.

LORET, J.F.; DUMOUTIER, N. Non-tuberculous mycobacteria in drinking water systems: A review of prevalence data and control means. **International Journal of Hygiene and Environmental Health** 222, 628–634; 2019.

LOURENÇO, L. F. L. *et al.* A historicidade filosófica do conceito saúde. **Centro de memória da enfermagem brasileira associação brasileira de enfermagem**, 2012.

LOWE, J. J. *et al.* Impact of Chlorine Dioxide Gas Sterilization on Nosocomial Organism Viability in a Hospital Room. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, 2013.

MADACKI, J.; FIOL, G.; BROSCHE, R. Update on the virulence factors of the obligate pathogen *Mycobacterium tuberculosis* and related tuberculosis-causing mycobacteria. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 72, p. 67-77, 2019.

MARINHO, A. *et al.* Micobactérias atípicas em doentes sem síndrome de imunodeficiência adquirida. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 14, n. 3, p. 323-337, 2008.

MARON, D. Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* a múltiplos fármacos. **Trabalho de Conclusão de Curso**, 2017.

MARTINS, A. C. C. Resistência de espécies de *Mycobacterium* a diferentes condições de stress relacionadas com tratamentos de água. **Tese de Doutorado**, 2018.

MATOS, J. C. A questão da razão como critério distintivo entre homem e animal. **Filosofia Unisinos**, v. 12, n. 1, 2011.

MEDEROS, L. C. *et al.* Importancia diagnóstica de las infecciones extra pulmonares causadas por el género *Mycobacterium*. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v. 67, n. 3, p. 0-0, 2015 a.

MEDEROS, L. M. *et al.* Frecuencia de aislamiento del género *Mycobacterium* em muestras de orina. **Revista chilena de infectología**, v. 32, n. 5, p. 591-592, 2015b.

MEEHAN, C. J. *et al.* Reconstituting the genus *Mycobacterium*. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 71, n. 9, 2021.

MELLO, R. B. *et al.* Infecção cutânea por *Mycobacterium lentiflavum* após injeção subcutânea de fórmula lipolítica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, n. 4, p. 511-513, 2020.

MENDONÇA, A. L. O.; CAMARGO J. R.; KENNETH, R. Os acertos de Descartes: implicações para a ciência, biomedicina e saúde coletiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 5, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, Investigação de surto de infecção por micobactéria de crescimento rápido em pacientes

submetidos a procedimentos de vídeo cirurgia no município de Manaus, agosto de 2010 v.43, n.4, p. 11, 2012.

MIRSHAWKA, V. Hospital: fui bem atendido, a vez do Brasil. **São Paulo: Makron Books**, p. 37, 1994.

MUNEER, A. *et al.* Urogenital tuberculosis—epidemiology, pathogenesis and clinical features. **Nat. Rev. Urol.**, 16(10), 573-598; 2019.

NAPOLIS, K. M. N.. “Medidas de controle para disseminação de bactérias multiresistentes. Limpeza e desinfecção dos equipamentos médicos hospitalares. **Enfermagem Inovação, Tecnologia e Educação em Saúde**, cap. 24;2020.

NUNES, E. A. *et al.* Doença pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não-tuberculosas entre pacientes recém-diagnosticados como HIV positivos em Moçambique, África. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 10, p. 822-828, 2008.

OLIVEIRA, M. M. M.; BRUGNETRA, D. F.; PICCOLI, R. H. Biofilmes microbianos na indústria de alimentos: uma revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 69, n. 3, p. 277-284, 2010.

OLIVEIRA, É.S. *et al.* Uso de desinfetantes no ambiente hospitalar para controle de microrganismos. **Revista saúde multidisciplinar**, v. 4, n. 1, 2017.

OREN, A.; GARRITY, G. Lis tof new names and new combinations previously effectively, but not validly, published. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 68, n. 5, p. 1411–1417, 1 maio 2018.

PADOVEZE, M. C.; FORTALEZA, C. M. C. B. Health care associated infections: challenge public health in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 995-1001, 2014.

PAULA, A. O.; SALGE, A. K. M.; PALOS, M. A. P. Infecções relacionadas à assistência em saúde em unidades de terapia intensiva neonatal: uma revisão integrativa. **Enfermería Global**, v. 16, n. 1, p. 508-536, 2017.

PINHEIRO, P. Y. M. Estudo clínico-epidemiológico de 125 casos de micobacteriose pós-cirúrgica atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro no período de 2007 a 2009. 2017.

PITOMBO, M. B.; LUPI, O.; DUARTE, R. S. Infecções por micobactérias de crescimento rápido resistentes a desinfetantes: uma problemática nacional?. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p. 529-533, 2009.

PREVOTS, D. R. *et al.* Non tuberculous mycobacterial pulmonary disease: an increasing burden with substantial costs. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 4, 2017.

PSALTIKIDIS, E. M. *et al.* Desinfetantes de alto nível alternativos ao glutaraldeído para processamento de endoscópios flexíveis. **Cogitare Enferm**, 2014.

RAMOS, J. A. S. Transporte de brometo de etídio através da parede celular de *Mycobacterium smegmatis*: Desenvolvimento e aplicação de metodologias de quantificação do transporte e correlação com a Resistência aos antibióticos. **Dissertação de Mestrado**, 2010.

RAMSAY, L. C. *et al.* Costs associated with non tuberculous mycobacteria infection, Ontario, Canada, 2001–2012. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 9, p. 2097, 2020.

REIS, D. J. P. Perfis de resistência a agentes antimicrobianos de 5 estirpes do gênero *Mycobacterium* isoladas de ambiente Hospitalar. **Dissertação de Mestrado**, 2014.

RILEY, L. W. *Tuberculosis: Natural history, microbiology and pathogenesis*. **Waltham, MA: Up To Date**, 2018.

RIOJAS, M. A. *et al.* Phylogenomic analysis of the species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex demonstrates that *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium pinnipedii* are later hetero typicity synonyms of *Mycobacterium tuberculosis*. **Int. J. Syst. Evol. Microbiol.**, 2018, v. 68, n. 1, p. 324-332.

RUTALA, W. A.; WEBER, D. J. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. **Upgrade**, 2019.

SAAD, J. *et al.* “*Mycobacterium mephinesia*”, a *Mycobacterium terrae* complex species of clinical interest isolated in French Polynesia. **Scientificreports**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2019.

SCHINKÖTHE, J. *et al.* Air borne disinfection by dry fogging efficiently inactivates severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2), mycobacteria, and bacterial spores and shows limitations of commercial sporecarriers. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 87, n. 3, p. e02019-20, 2021.

SCHROEDER, M.; BROOKS, B. D.; BROOKS, A.E. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance. **Genes**, V. 8, n.1, 2017.

SESA. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná – SESA. **Superintendência de Vigilância à Saúde. Nota Técnica nº 03/07** - Ocorrência de casos de infecções por MCR pós videocirurgia. (2007).

SEXTON, P.; HARRISON, A. C. Susceptibility to non tuberculous mycobacterial lung disease. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 6, p. 1322-1333, 2008

SILVA, J. M. F. Micobactérias de crescimento rápido de importância médica no Brasil: eficácia antimicrobiana de desinfetantes e sistema de esterilização por plasma. **Tese de Doutorado**, 2010.

SILVA, J. R. F. Importância da formação de biofilmes nas infecções associadas a biomateriais. **Tese de Doutorado**, 2015.

SILVA, C. S. Caracterização epidemiológica de micobactérias em triatomíneos coletados no município de Sobral-Ceará. **Dissertação de Mestrado**, 2021.

- SOUTO, A. S. S. *et al.* Avaliação da suscetibilidade de *Mycobacterium massiliense* isolados de surto epidêmico de infecções de sítio cirúrgico em hospitais do Rio de Janeiro frente a desinfetantes. **Tese de Doutorado**, 2011.
- SOUTO, S. S. S. *et al.* Tolerância de *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* a desinfetantes de alto nível. **Ver Inst Adolfo Lutz**, 71(2):362-71. 2012
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.
- SOUZA, A. R. Tratamento com alta pressão hidrostática combinado com diferentes condições de temperatura e pH na inativação do *Mycobacterium abscessus*. **Dissertação de Mestrado**, 2012.
- SOUSA, Á. F. L. *et al.* Representações sociais da infecção comunitária por profissionais da atenção primária. **Acta paul. enferm.**, v. 28, p. 454-459, 2015.
- STORR, J. *et al.* Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. **Antimicrob Resist Infect Control**, 2017.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia. 5ª edição**. Editora Artimed. Porto Alegre, p.311, 2000.
- VEDITHI, S. C. *et al.* Structural implications of mutations conferring rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2018.
- VITAL, I. C. A. *et al.* Projeto de intervenção: estratégias para a profilaxia de IRAS relacionado à limpeza e desinfecção do ambiente hospitalar, 2019.
- VICKERY, K. *et al.* Evaluation of an automated high-level disinfection technology for ultrasound transducers. **Journal of Infection and Public Health**, 2014.
- WHEAT, W. H. *et al.* Long-term survival and virulence of *Mycobacterium leprae* in amoebal cysts. **Plos Negl Trop Dis**, v. 8, n. 12, p. e3405, 2014.
- WILDNER, L. *et al.* Micobactérias: epidemiologia e diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 40, n. 3, p. 207-230, 2011.
- YANG, J. H. *et al.* Effectiveness of an ultraviolet-C disinfection system for reduction of healthcare-associated pathogens. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, 2017.