

**RECOMENDAÇÕES  
PARA O DIAGNÓSTICO  
E TRATAMENTO DAS  
DOENÇAS CAUSADAS  
POR MICOBACTÉRIAS  
NÃO TUBERCULOSAS  
NO BRASIL**



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e  
Infecções Sexualmente Transmissíveis

# **Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Doenças Causadas por Micobactérias não Tuberculosas no Brasil**



Brasília – DF  
2021



A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: [bvsms.saude.gov.br](http://bvsms.saude.gov.br).

Tiragem: 1ª edição – 2021 – versão eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis  
Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas  
SRTVN 701, Via W5 Norte, Ed. PO 700, 5º andar  
CEP: 70719-040 – Brasília/DF  
Tel: (61) 3315-2787  
Site: [www.saude.gov.br/tuberculose](http://www.saude.gov.br/tuberculose)  
E-mail: [tuberculose@saude.gov.br](mailto:tuberculose@saude.gov.br)

*Coordenação-geral:*

Angélica Espinosa Barbosa Miranda  
Gerson Fernando Mendes Pereira

*Organização:*

Andressa Veras de Oliveira  
Fernanda Dockhorn Costa  
Sylvia Luisa Pincherle Cardoso Leão

*Colaboração:*

Andressa Veras de Oliveira  
Artemir Coelho de Brito  
Daniele Gomes Dell'Orti  
Daniele Maria Pelissari  
Erica Chimara Silva  
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello  
Fernanda Dockhorn Costa  
Gisela Unis  
Jorge Luiz da Rocha  
Kleydson Bonfim Andrade  
Layana Costa Alves  
Liliana Romero Veja  
Margareth Pretti Dalcolmo  
Maria Cristina da Silva Lourenço  
Maria de Lourdes Viude Oliveira  
Patrícia Bartholomay Oliveira  
Rimarcs Gomes Ferreira  
Rodrigo Neves Ferreira  
Sandra Jungblut Schuh  
Sidney Bombarda  
Sylvia Luisa Pincherle Cardoso Leão

*Revisão ortográfica:*

Angela Gasperin Martinazzo

*Projeto gráfico e Diagramação:*

Carlos Eduardo Meneses de Souza Costa – Quiz Design

*Fotografias da capa:*

Freepik  
Unsplash

*Normalização:*

Daniela Ferreira Barros da Silva – Editora MS/CGDI

## Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

Recomendações para o diagnóstico e tratamento das doenças causadas por micobactérias não tuberculosas no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

93 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes\\_diagnostico\\_micobacterias\\_tuberculosas\\_Brasil.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_diagnostico_micobacterias_tuberculosas_Brasil.pdf)  
ISBN 978-65-5993-125-5

1. Micobactérias não tuberculosas. 2. Infecções por micobactérias não tuberculosas. 3. Agravos à saúde. I. Título.

CDU 616-002.5

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/00241

*Título para indexação:*

Recommendations for diagnosis and treatment of diseases caused by non-tuberculous mycobacteria in Brazil

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Algoritmo para indicação de tratamento em imunocompetentes	<b>45</b>
--	-----------

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Profilaxia para infecções por CMA em PVHIV	<b>18</b>
<b>Quadro 2</b> – Número de amostras para diagnóstico de casos novos e retratamentos	<b>22</b>
<b>Quadro 3</b> – Número de amostras para acompanhamento dos casos	<b>22</b>
<b>Quadro 4</b> – Fármacos e pontos de corte para teste de suscetibilidade contra espécies do CMA	<b>35</b>
<b>Quadro 5</b> – Fármacos e pontos de corte para teste de suscetibilidade contra <i>M. kansasii</i>	<b>36</b>
<b>Quadro 6</b> – Fármacos e pontos de corte para teste de suscetibilidade contra MCL diferentes de MAC e <i>M. kansasii</i>	<b>36</b>
<b>Quadro 7</b> – Fármacos e pontos de corte para teste de suscetibilidade contra MCR	<b>37</b>
<b>Quadro 8</b> – Tratamento de doença por espécies do CMA	<b>47</b>
<b>Quadro 9</b> – Tratamento de doença por <i>M. kansasii</i>	<b>48</b>
<b>Quadro 10</b> – Tratamento de doença por bactérias do grupo <i>M. abscessus</i>	<b>49</b>
<b>Quadro 11</b> – Tratamento de doença por bactérias do Complexo <i>M. fortuitum</i> e do grupo <i>M. chelonae</i>	<b>49</b>
<b>Quadro 12</b> – Reações adversas e respectivos manejos	<b>50</b>
<b>Quadro 13</b> – Interações medicamentosas e recomendações	<b>53</b>
<b>Quadro 14</b> – Bloco de informações e variáveis da ficha de notificação e do boletim de acompanhamento dos casos de MNT do SITE-TB	<b>65</b>



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>Am</b>	Amicacina
<b>Anvisa</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>ATS/IDSA</b>	American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (EUA)
<b>Az</b>	Azitromicina
<b>BAAR</b>	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention (EUA)
<b>CEF</b>	Cefoxitina
<b>Cfz</b>	Clofazimina
<b>Cla</b>	Claritromicina
<b>CLSI</b>	Clinical and Laboratory Standards Institute (EUA)
<b>CMA</b>	Complexo <i>Mycobacterium avium</i>
<b>CMTB</b>	Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>Cpx</b>	Ciprofloxacina
<b>Dox</b>	Doxiciclina
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>E</b>	Etambutol
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>EPI</b>	Equipamentos de proteção individual
<b>Ert</b>	Ertapenem
<b>H</b>	Isoniazida
<b>H&amp;E</b>	Hematoxilina e eosina
<b>Imp</b>	Imipenem
<b>IP</b>	Inibidores de protease
<b>ITS</b>	Região interna transcrita entre os genes 16S rDNA e 23S rDNA
<b>LBA</b>	Líquido broncoalveolar
<b>Lfx</b>	Levofloxacina
<b>Lzd</b>	Linezolida
<b>MAO</b>	Monoamino oxidase
<b>MCL</b>	Micobactérias de crescimento lento
<b>MCR</b>	Micobactérias de crescimento rápido
<b>Mfx</b>	Moxifloxacina
<b>MIC</b>	<i>Minimal inhibitory concentration</i>

<b>Min</b>	Minociclina
<b>MNT</b>	Micobactérias não tuberculosas
<b>Mpm</b>	Meropenem
<b>NB2</b>	Biossegurança nível 2
<b>NB3</b>	Biossegurança nível 3
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PAS</b>	Ácido periódico de Schiff
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>PVHIV</b>	Pessoas vivendo com HIV
<b>R</b>	Rifampicina
<b>Rfb</b>	Rifabutina
<b>RH</b>	Rifampicina e isoniazida em dose fixa combinada
<b>RT-PCR</b>	PCR em tempo real
<b>S</b>	Estreptomicina
<b>SIM</b>	Sistema de Informações sobre Mortalidade
<b>Sinan</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SITE-TB</b>	Sistema de Tratamentos Especiais de Tuberculose
<b>SMT/TMP</b>	Sulfametoxazol-trimetoprima
<b>TARV</b>	Terapia antirretroviral
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>Tbm</b>	Tobramicina
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>Tgc</b>	Tigeciclina
<b>TGO</b>	Transaminase oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase glutâmico pirúvica
<b>TP</b>	Tempo de protrombina
<b>TRM-TB</b>	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
<b>TS</b>	Teste de suscetibilidade
<b>TTPa</b>	Tempo de tromboplastina parcial ativada

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
1.1 A família <i>Mycobacteriaceae</i>	10
1.2 Ecologia das micobactérias	12
1.3 Importância médica das micobactérias	12
1.4 Epidemiologia	13
1.5 Micobacterioses no mundo	13
1.6 Micobacterioses no Brasil	14
<b>2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO</b>	<b>15</b>
2.1 Situações especiais	17
2.1.1 Crianças	17
2.1.2 Fibrose cística	17
2.1.3 Aids	18
<b>3 AVALIAÇÃO INICIAL</b>	<b>19</b>
3.1 Fatores importantes a serem considerados na avaliação inicial	20
3.2 Condições imunossupressoras que acarretam maior risco para MNT	20
<b>4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL</b>	<b>21</b>
4.1 Coleta de amostras	21
4.1.1 <i>Quantos mL de escarro são recomendados para a realização dos exames?</i>	22
4.1.2 <i>Quantas amostras de escarro são necessárias para a realização dos exames?</i>	22
4.1.3 <i>Quais são as orientações para a coleta da 1ª amostra de escarro na unidade de saúde?</i>	23
4.1.4 <i>Quais são as orientações para a coleta da segunda amostra no domicílio?</i>	25
4.2 Amostras de outras origens	26
4.3 Fibrobroncoscopia	27
4.4 Investigação laboratorial de micobacteriose	27
4.5 Métodos de diagnóstico	28
4.5.1 <i>Baciloscopia</i>	28
4.5.2 <i>Cultura</i>	29
4.5.3 <i>Identificação de MNT</i>	30
4.5.4 <i>Teste de suscetibilidade (TS)</i>	34

<b>5</b>	<b>DIAGNÓSTICO POR IMAGEM</b>	<b>38</b>
5.1	Lesões acometendo predominantemente vias aéreas	38
5.2	Alterações de aspecto fibrocavitário	39
5.3	Forma disseminada	39
5.4	Outras formas	39
<b>6</b>	<b>DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO</b>	<b>40</b>
6.1	Características histopatológicas das doenças por MNT	40
<b>7</b>	<b>TRATAMENTO</b>	<b>42</b>
7.1	Critérios necessários para iniciar o tratamento de doença pulmonar por MNT	43
7.1.1	<i>Clínicos e radiológicos (ambos requeridos)</i>	43
7.1.2	<i>Microbiológicos</i>	43
7.2	Fatores para decidir sobre o tratamento em imunocompetentes	44
7.3	Fatores para decidir sobre o tratamento em imunodeprimidos	46
7.4	Fatores para decidir sobre o tratamento em casos de hipersensibilidade	46
7.5	Tratamento medicamentoso	46
7.5.1	<i>Considerações iniciais</i>	46
7.5.2	<i>Esquemas terapêuticos para as espécies de MNT mais frequentes no Brasil</i>	47
7.5.3	<i>Reações adversas aos medicamentos utilizados no tratamento das MNT e os respectivos manejos</i>	50
7.5.4	<i>Interações medicamentosas</i>	52
7.5.5	<i>Critérios para internação</i>	58
7.5.6	<i>Critérios para cirurgia (avaliação de possibilidade de ressecção)</i>	58
7.5.7	<i>Abordagens não medicamentosas</i>	58
7.5.8	<i>Outras espécies e infecções mistas</i>	58
7.6	Seguimento do tratamento	58
7.6.1	<i>Seguimento clínico</i>	58
7.6.2	<i>Seguimento laboratorial</i>	59
7.6.3	<i>Seguimento radiológico</i>	59
7.6.4	<i>Seguimento pós interrupção do tratamento</i>	60
<b>8</b>	<b>BIOSSEGURANÇA</b>	<b>61</b>
8.1	Laboratorial	61
8.2	Administrativa	62

8.3 Do profissional de saúde	62
8.4 Dos contatos	62
8.5 Cuidados com espirômetros, fibrobroncoscópios e instrumentais	63
<b>9 SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE TRATAMENTOS ESPECIAIS DE TUBERCULOSE (SITE-TB)</b>	<b>64</b>
9.1 Definição de MNT para notificação no SITE-TB	64
9.2 Notificação dos casos	64
9.3 Tipos de entrada	66
9.4 Acompanhamento dos casos e gerenciamento dos medicamentos	67
9.5 Tipos de encerramento	68
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAFIA CONSULTADA</b>	<b>78</b>
<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>80</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>81</b>
Anexo A – Principais espécies de MNT de acordo com sua velocidade de crescimento, produção de pigmento e patogenicidade	81
Anexo B – Número de casos novos de MNT, segundo local de residência e espécie de micobactéria. Brasil, 2013-2019	82
Anexo C – Principais métodos usados no diagnóstico laboratorial de micobactérias	83
Anexo D – Características macroscópicas de tuberculose pulmonar e doença pulmonar por MNT	84
Anexo E – Características microscópicas na tuberculose pulmonar e na doença pulmonar por MNT	85
Anexo F – Quadro posológico dos medicamentos para tratamento das doenças por MNT	87
Anexo G – Segurança dos fármacos em gestantes	88
Anexo H – Segurança dos fármacos em lactantes	88
Anexo I – Ajuste dos medicamentos em nefropatas	89
Anexo J – Ficha de Notificação de MNT utilizada para notificar o caso no SITE-TB	90

# APRESENTAÇÃO

Este manual tem como objetivo auxiliar no diagnóstico, abordagem inicial e seguimento de pessoas com doença ou suspeita de doença causada por micobactérias não tuberculosas (MNT).

O texto foi elaborado por um grupo de especialistas, em parceria com a Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas (CGDR) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), com base em revisão da literatura existente e parecer de outros especialistas consultados.

Serão abordadas doenças pulmonares e disseminadas, além de casos especiais de infecção por MNT. Não serão consideradas neste texto a tuberculose (TB) e a hanseníase. Também não se abordarão infecções iatrogênicas e nosocomiais, como abscessos subcutâneos ou intramusculares em locais de injeções, acupuntura, cirurgias laparoscópicas e de implantes de mama, entre outras.

## Saiba mais!

Doenças relacionadas a procedimentos invasivos foram objeto de outros documentos publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil e pela Anvisa, disponíveis em <http://portal.anvisa.gov.br/>.

A taxonomia das micobactérias foi recentemente alterada, com separação das espécies em cinco gêneros distintos. Porém, como ainda não se sabe exatamente como isso afetará a prática clínica, o presente manual manterá a nomenclatura conhecida em nosso meio – *Mycobacterium* – e este documento será atualizado quando for pertinente.

## 1

# INTRODUÇÃO

As MNT encontram-se distribuídas no meio ambiente e apresentam patogenicidade variável, ao contrário das espécies que compõem o Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) e *Mycobacterium leprae*, que são qualificadas como estritamente patogênicas e que raramente são encontradas no meio ambiente. Por exemplo, *Mycobacterium gordonae* raras vezes causa doença, diferentemente de *Mycobacterium kansasii*, que em geral é considerada patogênica.

As doenças causadas por MNT são mundialmente consideradas emergentes, fato que tem sido relacionado à melhoria dos métodos diagnósticos, ao envelhecimento populacional e à presença de doenças imunossupressoras associadas, como a infecção pelo HIV. Também é importante salientar que, nos últimos anos, aumentou a conscientização dos profissionais da área médica sobre essas doenças.

Elas não são de notificação obrigatória na maioria dos países, inclusive no Brasil, exceto quando ocorrem após procedimentos invasivos. A partir da implantação do Sistema de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), em 2013, iniciou-se a notificação de casos de doença por MNT, para os quais foram disponibilizados medicamentos pelo Ministério da Saúde. Estão notificados no SITE-TB apenas os casos de MNT com diagnóstico diferencial da TB em tratamento medicamentoso.

## 1.1 A família *Mycobacteriaceae*

A família *Mycobacteriaceae* pertence à ordem *Actinomycetales*. As bactérias dessa família são bacilos retos ou ligeiramente curvos, imóveis, aeróbios, não esporulados.

Sua parede é rica em lipídios complexos, como ácidos micólicos de cadeia longa, lipoarabinomanano, peptidoglicolipídeos e glicolipídios fenólicos. São álcool-ácido resistentes e possuem, com exceção de *Mycobacterium leprae*, um conteúdo de guanina e citosina (G+C) no DNA de 61-71 mol%.

MNT são todas as espécies que não pertencem ao CMTB e que são diferentes de *M. leprae*.

### Saiba mais!

O site oficial de taxonomia de procariotos enumera 192 espécies oficialmente validadas de micobactérias. Acesse: <https://www.bacterio.net/genus/mycobacterium> (acesso em outubro/2020).

As MNT dividem-se em dois grupos, de acordo com a velocidade de crescimento: micobactérias de crescimento rápido (MCR), que formam colônias em meio sólido em até sete dias, e micobactérias de crescimento lento (MCL), que demoram mais de sete dias para formar colônias em meio sólido. Essa divisão entre MCR e MCL tem respaldo em árvores filogenéticas construídas a partir da análise de sequências de diferentes genes (1). Existe uma relação entre padrões clínicos de doença e os grupos MCR e MCL. Infecções pulmonares e de linfonodos são causadas principalmente por MCL, enquanto que infecções de pele, tecidos moles, ossos e articulações são causadas mais frequentemente por MCR. Além disso, os dois grupos diferem em relação à suscetibilidade a antimicrobianos (2).

As MNT também podem ser classificadas, quanto à sua capacidade de produzir pigmentos, em fotocromógenas, quando produzem pigmentos apenas na presença de luz, escotocromógenas, que produzem pigmentos tanto na presença como na ausência de luz, e acromógenas, que não produzem pigmentos. A classificação de Runyon, criada em 1959 (3) leva em consideração a velocidade de crescimento das micobactérias associada à capacidade de produzir pigmentos (Anexo A).

A taxonomia da família *Mycobacteriaceae* tem sofrido frequentes atualizações, com a inclusão/exclusão ou a reordenação de gêneros e espécies. Em 2018, uma alteração foi proposta por Gupta *et al.* (4) e foi validada em julho de 2018 em uma publicação do *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (5). Os autores propuseram a divisão do gênero *Mycobacterium* em cinco gêneros diferentes, como se segue:



- ***Mycobacterium*** – espécies do clado *Tuberculosis-Simiae*, que inclui quase todas as espécies de crescimento lento e os principais patógenos humanos, como os Complexos *tuberculosis* e *avium* e as espécies *leprae* e *ulcerans*;
- ***Mycolicibacterium* gen. nov.** – Espécies do clado *Fortuitum-Vaccae*, que inclui a maioria das espécies de crescimento rápido;
- ***Mycolicibacter* gen. nov.** – Espécies do clado *Terrae*, que inclui as espécies do Complexo *terrae*;
- ***Mycolicibacillus* gen. nov.** – Espécies do clado *Triviale*, que inclui as espécies *trivialis*, *koreensis* e *parakoreensis*;
- ***Mycobacteroides* gen. nov.** – Espécies do clado *Abscessus-Chelonae*, que inclui as espécies do Complexo *chelonae-abscessos*.

Apesar de a nova nomenclatura ter sido oficialmente validada, para facilitar o entendimento, neste manual será usado o termo ***Mycobacterium*** em referência ao gênero a que pertencem todas as espécies mencionadas.

## 1.2 Ecologia das micobactérias

As MNT podem ser saprófitas, comensais e simbiontes em solo e fontes de água, esgoto e poeira, água doce e salgada, compartilhando esses habitats com humanos e animais. Podem estar presentes em redes de distribuição de água, encanamentos e sistemas de água de hospitais, centros de hemodiálise, centros cirúrgicos e consultórios dentários, criando possíveis fontes de contaminação e doença em humanos.

A hidrofobicidade das micobactérias facilita a formação de aerossóis, o que leva à exposição recorrente às MNT durante atos simples como beber água, nadar ou banhar-se. Essa hidrofobicidade também está associada à capacidade de formar biofilmes, contribuindo para a sua permanência em determinados ambientes e a resistência a desinfetantes e antimicrobianos. Falhas em procedimentos de esterilização possibilitam sua presença em soluções de uso médico, instrumentais e equipamentos.

## 1.3 Importância médica das micobactérias

Antes do início da epidemia de aids, doenças causadas por MNT eram principalmente pulmonares, ou restritas a linfonodos ou pele. Tal quadro foi alterado dramaticamente com a emergência dessa epidemia. Após as primeiras descrições de infecções disseminadas por MNT relacionadas à aids em 1982, estimou-se que entre 25% e 50% das pessoas com HIV nos Estados Unidos e Europa estavam infectadas por micobactérias

(6). Com a introdução dos coquetéis para controle do HIV, a incidência de infecções por MNT nessa população diminuiu (7). Entretanto, essa diminuição foi contrabalançada pela emergência de infecções em imunocomprometidos por outros motivos, como transplantes de órgãos, tratamentos de câncer e doenças autoimunes (8).

Além disso, infecções iatrogênicas e nosocomiais causadas por MNT estão se tornando mais frequentes, como abscessos subcutâneos ou intramusculares em locais de injeções e vacinas, mesoterapia, lipoaspiração e lipoescultura, acupuntura, cirurgias de implantes de mama, cirurgias laparoscópicas e artroscópicas e procedimentos cirúrgicos oftalmológicos para correção de problemas de refração, entre outros (9,10). O desenvolvimento de técnicas invasivas e o seu uso cada vez mais frequente têm uma correlação positiva com a característica emergente dessas infecções. Quase todas as espécies de micobactérias são capazes de causar infecções de pele e tecido subcutâneo após a inoculação, mas as espécies de crescimento rápido são as mais comumente envolvidas (11).

## 1.4 Epidemiologia

O achado de MNT em isolados clínicos pode ter três significados: ou a bactéria é responsável pela ocorrência de uma micobacteriose, ou é um contaminante, ou um simples colonizador (12). A diferenciação entre essas três possibilidades se baseia na análise dos dados clínicos, e a ocorrência de micobacteriose está associada ao isolamento da mesma micobactéria em amostras consecutivas da mesma pessoa, no caso de espécimes obtidos de sítios não estéreis, ou a um único isolamento de sítio estéril (13,14). Um estudo recente realizado na Dinamarca mostrou que, entre 1.282 adultos estudados (com 2.666 espécimes positivos para micobactérias), 26% deles tinham doença confirmada, 19% doença possível e 55% apenas colonização (15).

## 1.5 Micobacterioses no mundo

Em todo o mundo tem-se observado o aumento na prevalência e incidência de doença pulmonar causada por MNT, embora sua magnitude não seja totalmente compreendida, vez que a doença não é de notificação obrigatória na maioria dos países.

Uma análise sistemática recente mostrou que, em diferentes países ocidentais, o decréscimo na prevalência de TB se acompanhou de um aumento proporcional na prevalência das infecções causadas por MNT (16). Nos Estados Unidos, a prevalência de doença pulmonar por MNT aumentou de 8,2 para 16 por 100.000 habitantes entre 1994 e 2014 (17). Em países orientais, o mesmo fenômeno tem sido observado. No Japão, em

2007 foram detectados 5,7 casos de doença pulmonar por MNT por 100.000 habitantes e, em 2014, esse índice subiu para 14,7 casos por 100.000 habitantes, excedendo em muito a incidência de TB (18). Na Coreia do Sul, a prevalência de doença pulmonar causada por MNT aumentou de 9,4 (2009) para 36,1 (2016) por 100.000 habitantes, enquanto a prevalência de TB diminuiu de 106,5 para 74,4 no mesmo período (19). Em um recente estudo para analisar a tendência de testagem para micobactérias nos Estados Unidos no período de 2009 a 2015, foi detectado um aumento anual de 4,5% na prevalência de MNT (20). Os autores atribuem o crescimento da prevalência de doença pulmonar por MNT no país à combinação de vários fatores: o real aumento da doença, os novos métodos de detecção e identificação e a ampliação da testagem.

## 1.6 Micobacterioses no Brasil

As doenças causadas por MNT podem ser consideradas doenças emergentes no Brasil, a exemplo do que ocorreu em vários países mais desenvolvidos, como Canadá e Estados Unidos (21).

Um estudo realizado no Centro de Referência Professor Hélio Fraga, no Rio de Janeiro, detectou 174 pessoas com doença pulmonar por MNT entre 1993 e 2011. Entre 1993 e 2005, foram identificados cinco a sete casos por ano. Em 2006, detectaram-se aproximadamente 20 casos por ano, e esse número se manteve entre 20 e 40 casos por ano até o final do período de estudo (22).

Em outro estudo, com 1.812 amostras de escarro obtidas de 1.301 indivíduos, no estado de Rondônia, 75 (16%) cultivos de 45 indivíduos foram positivos para MNT. Destes, 19 casos foram confirmados por mais de um cultivo positivo (23).

Estudos de pessoas com doença pulmonar por MNT realizados na Bahia, Pará e Rio Grande do Sul mostraram que espécies do Complexo *Mycobacterium avium* (CMA), *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium abscessus* foram as MNT mais prevalentes (24-26).

De acordo com dados do SITE-TB, de 2013 a 2019 foram notificados 2.731 casos novos de doença pulmonar por MNT. A micobactéria com maior incidência no período foi *M. kansasii*, com 622 casos, seguida de espécies do CMA e do Complexo *M. abscessus*, com 612 e 339 casos, respectivamente.

A região Sudeste teve o maior número de notificações, com 1.555 casos novos notificados no período, sendo que os estados de São Paulo e do Rio de Janeiro notificaram 914 e 465 casos novos, respectivamente. Já a região Sul notificou 461 casos novos no período, sendo o estado do Rio Grande do Sul responsável por 213 casos novos. As regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste, notificaram 374, 215 e 126 casos novos de MNT, respectivamente (27) (Anexo B).

## 2

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A forma de apresentação das doenças causadas por MNT e a presença de fatores de risco definem diferentes abordagens diagnósticas e de tratamento dessas doenças.

A apresentação clínica mais frequente é a doença pulmonar, que pode variar de acordo com fatores do hospedeiro e com a espécie de micobactéria, manifestando-se predominantemente em adultos. Entre os fatores de risco que favorecem o adoecimento, estão a presença de lesão estrutural pulmonar e/ou a presença de imunodeficiência. Entre as lesões estruturais pulmonares, incluem-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), as bronquiectasias, as pneumoconioses, as sequelas de TB e a fibrose cística, entre outras mais raras (14). No que tange a alterações da imunidade, destaca-se a presença da infecção pelo HIV e as alterações da resposta imune do hospedeiro, como o comprometimento da ação de interferon e interleucina 12 (14).

Os principais sintomas incluem: tosse produtiva, dispneia, hemoptise, febre, perda de peso e fadiga. Esses sintomas podem ser confundidos com os de doenças pulmonares estruturais preexistentes.

As apresentações pulmonares podem ser distintas, sendo mais tradicional aquela relacionada à presença de lesão apical fibrocavitária ao exame radiológico.

Como a apresentação clínica é por vezes semelhante à da TB pulmonar e a baciloscopia não diferencia as espécies de micobactérias, é possível que muitos casos de doença pulmonar por MNT sejam diagnosticados como TB. Ademais, como as alterações radiológicas também podem ser semelhantes às da TB pulmonar, a doença por MNT

deve ser sempre considerada, especialmente nas situações em que a resposta ao tratamento da TB não for efetiva (28). Atualmente, com a disponibilidade do teste rápido molecular para TB (TRM-TB), na suspeita de TB, se o resultado do TRM-TB for negativo e a baciloscopia for positiva, ou se os sintomas, sinais e imagens radiológicas forem compatíveis, deve-se considerar a possibilidade da presença de MNT.

É relatada também uma síndrome clínica relacionada ao CMA, que ocorre mais frequentemente em mulheres após a menopausa, sem imunodepressão conhecida, com bronquiectasias, predominando no lobo médio e língua. Posteriormente, essa apresentação foi descrita também na doença pulmonar causada por *M. kansasii*.

Nas pessoas que apresentam a forma bronquiectásica nodular, detectou-se maior incidência de mutações de genes para fibrose cística (29).

Uma forma clínica mais rara, relacionada predominantemente ao CMA em pessoa imunocompetente, é a pneumonite por hipersensibilidade, também conhecida por alveolite alérgica extrínseca. Trata-se de uma síndrome pulmonar imunologicamente mediada, causada por repetidas exposições e sensibilização a antígenos orgânicos encontrados em água aquecida de piscinas, banheiras ou chuveiros domésticos.

As pessoas com suspeita de MNT apresentam dispneia, tosse e febre de instalação subaguda.

Há relatos de doença pulmonar por MNT associada à aspergilose broncopulmonar alérgica e/ou à identificação de *Aspergillus* spp. no escarro ou líquido bronco-alveolar (LBA).

Espécies do CMA e *M. kansasii* foram isolados em casos de linfadenite, predominantemente cervical, principalmente em crianças e pessoas vivendo com HIV (PVHIV).

A doença causada por MNT pode estar associada à presença de distúrbios gastroesofágicos, além dos fatores de risco já descritos.

As MCR são descritas como causadoras de doença cutânea, subcutânea e óssea, além de ceratite, após procedimentos cirúrgicos.

*M. gordonae* é frequentemente considerada agente de contaminação em laboratórios, sendo isolada de reagentes e equipamentos. Todavia, há relatos de casos de doença pulmonar progressiva e de doença disseminada em PVHIV. Portanto, imunodeprimidos, como os portadores de HIV/aids, podem adoecer por qualquer espécie de MNT, inclusive as menos patogênicas.

## 2.1 Situações especiais

### 2.1.1 Crianças

Em crianças, as MNT causam linfadenites, infecções cutâneas e de tecidos moles e ocasionalmente doença pulmonar ou disseminada.

#### 2.1.1.1 Linfadenite localizada (cervical)

É a manifestação mais frequente em crianças imunocompetentes, indistinguível clinicamente da linfadenite por *M. tuberculosis*, que sempre deve ser considerada no diagnóstico diferencial. O diagnóstico diferencial na linfonodopatia unilateral inclui infecção estreptocócica, ou por *Bartonella*, *Brucella* e *Toxoplasma*, assim como linfoma. Os patógenos mais comuns são as espécies do CMA e *Mycobacterium haemophilum*.

#### 2.1.1.2 Doença pulmonar

Raramente descrita em crianças saudáveis sem predisposição pulmonar. Espécies do CMA e *M. abscessus* são os agentes mais encontrados em crianças com fibrose cística, embora outras espécies possam ser isoladas nesses casos.

#### 2.1.1.3 Doença disseminada

Crianças imunodeprimidas podem apresentar uma combinação de febre, perda de peso, diarreia, osteomielite ou artrite, linfadenite generalizada, abscesso subcutâneo ou dermatite e hepatoesplenomegalia.

### 2.1.2 Fibrose cística

Indivíduos com curso estável de fibrose cística devem realizar, anualmente, cultura para micobactérias no escarro espontâneo.

Não é incomum que mais de uma espécie de MNT seja isolada em um indivíduo com fibrose cística. Nesse caso, o seguimento de culturas deve ser realizado para determinar qual espécie é persistentemente positiva, sendo esta a mais provável causadora da doença.

Sabe-se que na fibrose cística pode-se utilizar azitromicina (Az) como parte do tratamento e seguimento. Todavia, pessoas em investigação para MNT devem suspender a azitromicina em uso, pois ela pode mascarar o resultado dos exames.

É possível que a monoterapia com macrolídeo determine a seleção de resistência. Ainda assim, o macrolídeo pode ser incluído no tratamento multidroga, se forem preenchidos os critérios de doença por MNT, considerando-se ideal realizar teste de suscetibilidade nessa situação.

Todas as pessoas com fibrose cística candidatas a transplante pulmonar devem ser avaliadas quanto à presença de doença pulmonar por MNT. Entretanto, a doença por MNT não exclui a possibilidade de transplante.

### 2.1.3 Aids

Micobacterioses disseminadas podem ocorrer, principalmente, em PVHIV com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 50 células/mm<sup>3</sup> (14).

Nessa situação, deve-se realizar quimioprofilaxia com Az ou claritromicina (Cla). A terapia deve ser descontinuada quando o CD4+ for superior a 100 células/mm<sup>3</sup> por três meses consecutivos, em profilaxia primária (PVHIV que nunca teve doença causada por MNT) ou por seis meses consecutivos quando a profilaxia for secundária (PVHIV que já teve doença por MNT) (30), conforme o Quadro 1.

**Quadro 1 – Profilaxia para infecções por CMA em PVHIV (30)**

Tipo de profilaxia	Primeira opção	Segunda opção	Critérios de suspensão
<b>Primária</b> (evitar o primeiro episódio da doença)  Iniciar se CD4+ <50 células/mm <sup>3</sup>	Az 1.200-1.500mg/semana	Cla 500mg 2x/dia	Boa resposta à terapia antirretroviral (TARV) com manutenção de CD4+ >100 células/mm <sup>3</sup> por mais de 3 meses  Reintroduzir profilaxia se CD4+ <50 células/mm <sup>3</sup>
<b>Secundária</b> Manter após infecção por CMA	Cla 500mg 2x/dia + etambutol (E) 15mg/kg/dia (máx. 1.200mg/dia)	Az 500mg 1x/dia + E 15mg/kg/dia (máx. 1.200mg/dia)	Após um ano de tratamento para CMA, na ausência de sintomas e CD4+ >100 células/mm <sup>3</sup> por mais de 6 meses  Reintroduzir se CD4+ <100 células/mm <sup>3</sup>

## 3

## AVALIAÇÃO INICIAL

Na avaliação inicial das pessoas com suspeita de doença causada por MNT, deve-se realizar anamnese completa, incluindo a investigação sobre doenças subjacentes que levem ao comprometimento da resposta imune e sobre o uso de medicamentos imunossupressores nos meses anteriores, além de história prévia de doença pulmonar estrutural, como bronquiectasias, DPOC ou tratamento prévio para TB.

Deve-se realizar exame físico detalhado, com avaliação de peso e altura para caracterizar o estado nutricional. Além disso, solicitar radiografia de tórax e teste diagnóstico para HIV.

Na presença de lesões que acometem as vias aéreas não adequadamente avaliadas por meio da radiografia de tórax, ou na ausência de cavidades, a tomografia computadorizada de tórax sem contraste deve ser realizada.

Outros exames podem ser necessários para definir o início de uso de fármacos ou identificar eventuais efeitos adversos: dosagens séricas de aspartato aminotransferase ou transaminase oxalacética (AST ou TGO) e alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica (ALT ou TGP), bilirrubinas, ureia e creatinina, além de eletrocardiograma (ECG) e audiometrias.

Considerar a realização do TRM-TB para diagnóstico diferencial imediato. O resultado positivo confirma o diagnóstico de TB. Entretanto, se existirem fortes indícios de infecção por MNT, deve-se suspeitar de infecção mista e realizar cultura com identificação de espécie. Se o resultado do TRM-TB for negativo, pode indicar MNT, mas também pode se tratar de uma amostra paucibacilar de TB e o diagnóstico definitivo deve ser confirmado por cultura com identificação da espécie.



### **3.1 Fatores importantes a serem considerados na avaliação inicial**

- Comorbidades:
  - Doença pulmonar subjacente;
  - Necessidade de tratamento presente ou futuro (imunossupressores, transplante pulmonar).
- Gravidade da doença.

### **3.2 Condições imunossupressoras que acarretam maior risco para MNT**

- Aids;
- Malignidade hematológica ou linfoproliferativa;
- Transplante de órgão sólido ou de medula óssea;
- Doenças inflamatórias tratadas com imunobiológicos;
- Uso de corticoide inalatório em pessoas com doenças respiratórias crônicas, especialmente DPOC e asma (31);
- Outras imunodeficiências herdadas ou adquiridas.

## 4

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de doença por MNT exige muita cautela, porque o isolamento de MNT de espécimes clínicos não estéreis também pode significar colonização transitória ou contaminação e não confirma, obrigatoriamente, a doença. É fundamental a correlação clínico-laboratorial para o estabelecimento do diagnóstico de doença ativa por MNT e posterior definição das indicações de tratamento.

Considerações importantes sobre as amostras de espécimes clínicos (32):

- Um mínimo de duas amostras de escarro, coletadas em dias diferentes (intervalo máximo de sete dias), devem ser enviadas para cultura de micobactérias;
- A identificação da mesma espécie de MNT em duas ou mais amostras reforça a evidência de doença;
- A identificação de MNT em amostra considerada estéril ou nobre, como biópsia de tecidos, LBA, sangue, líquido e líquido de serosas, deve ser valorizada para confirmação diagnóstica.

### 4.1 Coleta de amostras

O diagnóstico laboratorial das doenças causadas por MNT é realizado, na maioria dos casos, por meio de exames de escarro. A qualidade e quantidade da amostra são aspectos pré-analíticos fundamentais para obtenção de resultados confiáveis. O acondicionamento das amostras em embalagem apropriada para o transporte é uma condição crítica para assegurar a qualidade da amostra.

A coleta de escarro adequada também é muito importante no acompanhamento dos casos, pois a realização de baciloscopias mensais permite avaliar a eficácia do tratamento adotado. Quando o resultado da baciloscopia é positivo após o segundo mês de tratamento, deve-se solicitar cultura, identificação de espécie e teste de suscetibilidade (TS).

#### 4.1.1 Quantos mL de escarro são recomendados para a realização dos exames?

Devem ser coletados pelo menos 3 a 5mL de escarro (33). Quando esse volume não é alcançado, a realização dos exames e seu desempenho podem ficar prejudicados.

Vale lembrar que uma boa amostra de escarro é a que provém da árvore brônquica, obtida após esforço de tosse, e não a que se obtém da faringe ou por aspiração de secreções nasais, nem tampouco a que contém somente saliva. O aspecto ideal da amostra é mucopurulento.

Amostras liquefeitas, com resíduos de alimentos, aspecto de saliva ou sanguinolentas interferem na sensibilidade e, conseqüentemente, no resultado dos testes.

#### 4.1.2 Quantas amostras de escarro são necessárias para a realização dos exames?

**Quadro 2 – Número de amostras para diagnóstico de casos novos e retratamentos**

Exame	Nº de amostras	Quando coletar?
Baciloscopia	Duas	<ul style="list-style-type: none"> <li>1ª amostra – na 1ª consulta ou na visita domiciliar</li> <li>2ª amostra – preferencialmente na manhã do dia seguinte à consulta ou visita ou no máximo em até 7 dias</li> </ul>
Cultura	Duas	Semelhante às amostras da baciloscopia
Identificação da espécie	Isolado de cultura (duas de sítio não estéril ou uma de sítio estéril)	Isolado proveniente da cultura

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

**Quadro 3 – Número de amostras para acompanhamento dos casos**

Exame	Nº de amostras	Quando coletar?
Baciloscopia	Uma a cada mês de tratamento	No dia da consulta mensal de acompanhamento, em casa ou na unidade de saúde
Cultura	Controle a cada mês até negativação da cultura, posteriormente trimestral	Semelhante à baciloscopia

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

Esse número de amostras somente será suficiente se o volume de material obedecer às recomendações descritas anteriormente. Caso o volume seja insuficiente, mais amostras serão necessárias para a realização dos exames de baciloscopia e cultura para micobactéria.

Para o acompanhamento dos casos, as solicitações de exames bacteriológicos devem ser:

- Baciloscopias de escarro: mensalmente, até o encerramento do tratamento;
- Cultura de escarro: mensalmente, até negativação (conversão bacteriológica); em seguida, realizar trimestralmente até o encerramento do tratamento.

Vale salientar que, no caso de piora clínica e/ou radiológica, novos exames e/ou amostras de escarro podem ser necessários.

### ***4.1.3 Quais são as orientações para a coleta da 1ª amostra de escarro na unidade de saúde?***

#### **4.1.3.1 Acolhimento para coleta**

O acolhimento adequado dos usuários é fundamental. É recomendado dirigir-se à pessoa com suspeita de MNT pelo nome, mantendo fisionomia receptiva e contato visual – atitudes que demonstram interesse para que a pessoa realize o procedimento de forma correta, garantindo uma etapa importante na coleta do escarro. A pessoa deve ser orientada, de maneira simples e objetiva, sobre o passo a passo para a coleta.

Após explicar o procedimento a ser realizado, verifique se a pessoa entendeu todas as orientações. Caso necessário, repita a explicação, modificando a linguagem e deixando o usuário à vontade para fazer perguntas. A compreensão das instruções pela pessoa pode influenciar na qualidade da amostra coletada.

#### **4.1.3.2 Local de coleta**

As coletas devem ser realizadas em locais abertos, preferencialmente ao ar livre, onde o usuário disponha de privacidade. Quando não houver um espaço adequado para coleta de escarro na área externa do serviço de saúde, esta pode ser realizada dentro da unidade, desde que o ambiente possua condições adequadas de biossegurança (boa ventilação e fluxo de ar corretamente direcionado, o que pode demandar o uso de exaustores, ventiladores, entre outros).

### 4.1.3.3 Pote de coleta

Para a coleta de escarro, recomenda-se o uso de pote descartável de plástico transparente com capacidade de 35 a 50mL, altura mínima de 40mm, de boca larga e com tampa rosqueável de 50mm de diâmetro.

Identifique o pote com uma etiqueta contendo o nome da pessoa e a data da coleta, e fixe essa etiqueta na parte externa do pote, num local que não comprometa a observação da graduação do volume do recipiente. Ou seja, nunca fixe a etiqueta sobre a escala de volume, nem sobre a tampa do pote.

A marca de 10mL deve ser reforçada com caneta de retroprojector (marcador permanente) para facilitar a visualização pela pessoa.

### 4.1.3.4 Orientações para coleta

Antes de iniciar as orientações, certifique-se de que os seguintes elementos estão disponíveis e são de fácil acesso: água (para ingestão durante a coleta, se necessário); pote de escarro fechado, devidamente identificado e com o mecanismo de rosqueamento funcionando corretamente; papel-toalha ou guardanapos (para higienização durante a coleta).

**Dentro da unidade de saúde, durante todo o período de atendimento de sintomáticos respiratórios ou de casos que ainda têm baciloscopia positiva, o profissional deve usar máscara de proteção respiratória (N95 ou PFF2).**

Peça que a pessoa lave as mãos e higienize a cavidade oral com água (sem utilizar creme dental ou soluções antissépticas para gargarejo) antes de lhe entregar o pote. Caso a pessoa use próteses dentárias, ela deverá retirá-las antes de higienizar a cavidade oral.

Oriento o usuário quanto aos seguintes procedimentos:

- Inspirar profundamente, reter o ar por alguns segundos e expirar. Após repetir esses procedimentos três vezes, tossir;
- Imediatamente após o ato da tosse produtiva, abrir o pote e expectorar a secreção dentro dele sem tocar em qualquer local do pote com os lábios e/ou com os dedos, para evitar risco de contaminação da amostra;
- Logo após, fechar novamente o frasco, rosqueando firmemente a tampa;
- Se necessário, repetir os procedimentos para expectoração até que o volume de 3 a 5mL seja atingido. A espuma não deve ser levada em consideração para atingir esse volume.

#### *4.1.4 Quais são as orientações para a coleta da segunda amostra no domicílio?*

Informe à pessoa a importância da coleta da segunda amostra, quando indicado para a investigação diagnóstica, e reforce a necessidade de coletar pelo menos 3 a 5mL de escarro. Se não for possível coletar a segunda amostra no dia seguinte à primeira, a coleta da segunda não deve ultrapassar sete dias.

Entregue à pessoa o pote coletor (devidamente identificado e com a marca de 10mL sinalizada) e também um saco plástico transparente, dentro do qual o pote deverá ser devolvido.

Oriente o usuário a ingerir o maior volume possível de água durante a noite anterior ao dia da coleta. É permitida ingestão de água durante o período do jejum. É importante ter água disponível para beber durante a coleta da amostra.

Na amostra, não deve haver resíduos alimentares e/ou de medicamentos e/ou substâncias químicas, pois eles prejudicam a análise. Por isso, as seguintes recomendações devem ser respeitadas:

- Coletar o escarro preferencialmente em jejum, pela manhã, ao acordar (para evitar resíduos alimentares na amostra de escarro);
- Higienizar as mãos com água e sabão antes de manipular o pote;
- Higienizar a cavidade oral suavemente com escova umedecida com água (sem creme dental ou soluções antissépticas), após retirar as próteses dentárias, caso faça uso destas;
- Seguir as demais instruções de coleta do item anterior.

Ao término da coleta, a pessoa deve colocar o pote no saco plástico transparente, fechá-lo com um nó e transportar o pote com o escarro no saco plástico até a unidade de saúde ou laboratório (conforme orientação), protegido da luz solar, de preferência até duas horas do momento da coleta. Na impossibilidade de levar a amostra em até duas horas, acondicionar o material na geladeira até a entrega na unidade de saúde ou laboratório, preferencialmente no mesmo dia da coleta.

**Na unidade de saúde**, identifique corretamente o pote e certifique-se de que este está bem fechado e que não houve extravasamento da amostra. Guarde o pote em geladeira (2°C a 8°C) específica para materiais biológicos até o seu transporte ao laboratório.

Acondicione os potes em caixas térmicas com gelo reciclável e as envie o mais rapidamente possível ao laboratório. No laboratório, as amostras devem ser processadas tão logo sejam recebidas.

## 4.2 Amostras de outras origens

As MNT também podem causar infecções em sítios diferentes, com manifestações clínicas diversas. Para o diagnóstico dessas micobacterioses, outros materiais clínicos, que não o escarro, devem ser coletados.

As principais amostras de sítios não respiratórios são: urina, material de lesões cutâneas e líquidos cavitários (líquido cefalorraquidiano, pleural, pericárdico, sinovial e ascítico). Especial atenção deve ser dada à suspeita de micobacteriose disseminada, pois, nesse caso, as amostras serão provenientes de sítios estéreis, como sangue, aspirado de medula óssea, biópsias de gânglios linfáticos, baço e fígado. Observar as condições de assepsia da coleta e o acondicionamento em frasco estéril, pois a sementeira será feita diretamente em meio de cultura, sem passar pela etapa de descontaminação.

- **Secreção brônquica:** coletar de 2 a 5mL. Para amostras de LBA, recomenda-se a coleta de 20 a 40mL.
- **Lavado gástrico:** indicado para crianças. Coletar cedo de manhã, enquanto o usuário está com o estômago vazio. Adicionar 100mg de bicarbonato de potássio para neutralizar a amostra coletada e encaminhá-la imediatamente ao laboratório.
- **Urina:** devido à microbiota associada, o processamento deve ser executado o mais rapidamente possível. Deve-se coletar toda a urina da primeira micção da manhã em frasco estéril, de boca larga, após higiene íntima com água e sabão neutro. Utiliza-se um número mínimo de três e máximo de seis amostras, coletadas em dias consecutivos. A amostra deve ser transportada à temperatura ambiente num período máximo de duas horas.
- **Líquido corporal asséptico** (pleural, peritoneal, sinovial, ascítico e pericárdico): esses materiais devem ser coletados assepticamente, no maior volume possível e colocados em frascos estéreis. O transporte deve ser realizado num período de até 15 minutos, em temperatura ambiente.
- **Líquido cefalorraquidiano:** deve ser coletado por punção lombar, assepticamente, em um volume mínimo de 5mL (volumes menores comprometem o rendimento da baciloscopia e da cultura) e transportados em temperatura ambiente.
- **Fragmentos de tecidos (biópsias):** os materiais obtidos por dissecação, ou seja, fragmentos de tecidos (biópsias cutâneas, de órgãos e de ossos), secreções ganglionares e nódulos são coletados assepticamente, em frascos com água destilada (ou solução salina) estéril. Para a realização da cultura, não devem ser utilizados conservantes ou fixadores como formol. Na suspeita de micobacteriose pleural, o fragmento de pleura deve ser coletado e transportado, sempre que possível, em temperatura ambiente, num período de até 15 minutos. Os raspados de pele ou de lesões superficiais secas têm pouco valor no diagnóstico de micobacterioses, com rendimento pouco satisfatório para isolamento de MNT, e devem ser considerados somente em última instância. Para o diagnóstico de micobacteriose cutânea, utiliza-se a biópsia cutânea profunda, pois as micobactérias estão localizadas na hipoderme.
- **Sangue:** a pesquisa de micobactérias no sangue está indicada nos casos com suspeita de bacteremia. O sangue deverá ser coletado sem anticoagulante, pois os meios de cultura líquidos já contêm anticoagulante na sua formulação. Na impossibilidade de

usar os meios de cultura no momento da coleta, o sangue deverá ser coletado com anticoagulante (com exceção do EDTA) e transportado em temperatura ambiente.

- **Medula óssea:** deve ser coletado o maior volume possível, em seringa ou frasco estéril, preferencialmente com anticoagulante, evitando o EDTA. No caso de fragmento, este deve ser coletado e guardado em frasco com soro fisiológico ou água destilada estéril. Em ambos os casos, não se deve usar conservante ou fixador. Transportar em temperatura ambiente e nunca refrigerar. Recomenda-se a semeadura direta no meio de cultura.
- **Secreções purulentas, aspirado de gânglios e de tumores:** secreções purulentas de pele, nariz, ouvido, olhos e garganta também podem ser utilizadas para isolamento de micobactérias. Esses materiais, quando provenientes de cavidades fechadas, deverão ser coletados por punção e semeados diretamente em meio de cultura. Quando o material for de cavidade aberta, deverá ser coletado com suabe, como alternativa, embora a recuperação do microrganismo possa estar comprometida caso não haja abundância de material. O suabe deve ser imerso em água destilada ou solução salina estéreis e transportado em temperatura ambiente num período inferior a duas horas.
- **Fezes:** a coleta desse tipo de amostra não é recomendada. No entanto, pode ser uma opção para pessoas imunocomprometidas.

### 4.3 Fibrobroncoscopia

A realização de fibrobroncoscopia está indicada em indivíduos com suspeita de doença pulmonar causada por MNT quando os resultados laboratoriais obtidos com amostras de escarro são repetidamente negativos, ou quando não foi possível eliminar escarro. Nessas situações, indica-se a fibrobroncoscopia para coleta de LBA para cultura de micobactérias, em equipamento devidamente esterilizado com substâncias ativas contra micobactérias.

### 4.4 Investigação laboratorial de micobacteriose

Reforçando o que já foi dito anteriormente, a presença de MNT em um espécime clínico não significa obrigatoriamente que esses microrganismos estejam causando doença. Como as MNT são bactérias ambientais, elas podem ser responsáveis por contaminações ou colonizações transitórias.

O isolamento de uma micobactéria pode ser considerado como sugestivo de doença (critério bacteriológico) quando, em um único isolado de sítio estéril, for identificada uma espécie potencialmente patogênica, ou quando a mesma espécie for identificada em dois ou mais isolados da mesma pessoa, de sítio não estéril, colhidos em dias diferentes (34).

Diferentes testes podem ser usados para investigação laboratorial de uma micobacteriose. A seleção do teste mais adequado para o caso depende de alguns fatores, a saber:



- Técnicas validadas nos laboratórios: nem todas as técnicas desenvolvidas em pesquisa podem ser realizadas na rotina para diagnóstico. Para isso, o laboratório precisa ter as condições adequadas para realizar o método e validar o processo em situação controlada.
- Material clínico disponível: as metodologias são validadas para análise de determinados materiais clínicos. É muito importante saber qual a melhor metodologia para análise do material disponível.
- Qualidade do material clínico: a coleta e transporte do material são etapas fundamentais para assegurar a qualidade do exame. Caso o material chegue ao laboratório em condições inadequadas para análise, o exame pode ser prejudicado e o laboratório deve mencionar essa limitação por ocasião da liberação do resultado (normativa ABNT 15189).
- Nenhum teste possui 100% de efetividade. A opção por um determinado teste depende do fluxo laboratorial, da capacidade técnico-analítica do laboratório e da epidemiologia local.

## 4.5 Métodos de diagnóstico

### 4.5.1 *Baciloscopia*

A baciloscopia permite a visualização de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) após a realização da coloração pelos métodos de Ziehl-Neelsen ou auramina-rodamina. O detalhamento desses métodos foge do objetivo deste manual, mas algumas considerações importantes serão mencionadas aqui:

- São necessários 1.000 bacilos por mL de escarro para se conseguir alguma positividade na baciloscopia e entre 5.000 a 10.000 bacilos por mL para garantia de positividade;
- Como em todas as técnicas para detecção de micobactérias, o volume e a qualidade do material a ser analisado têm papel importante na positividade do teste;
- A baciloscopia pode ser feita diretamente a partir do material clínico ou após o processo de descontaminação, com a utilização do sedimento. Nesse caso, o volume ideal é de, no mínimo, 5mL;
- O procedimento completo demora, em média, 30 minutos. É aceitável que a leitura de uma lâmina seja feita em dez minutos e o resultado disponibilizado no prazo de 48 horas à partir do recebimento da amostra no laboratório;
- A sensibilidade da baciloscopia pode variar de 20% a 80% (35), sendo, portanto, baixa;
- Não é possível distinguir as bactérias do CMTB das MNT com essa técnica;
- A baciloscopia também permite a visualização de outros microrganismos álcool-ácido resistentes, como as bactérias dos gêneros *Nocardia* e *Rhodococcus* (36);
- O método não permite avaliar a viabilidade dos microrganismos. Como consequência, uma baciloscopia positiva não obrigatoriamente se correlacionará a uma cultura positiva;

- Pessoas em tratamento podem ter baciloscopia positiva e cultura negativa;
- Pessoas em uso do esquema básico para TB ou tratamento de uma micobacteriose com baciloscopias persistentemente positivas precisam ser acompanhadas com cultura e identificação;
- Micobactérias ditas fastidiosas, que necessitam meios especiais de cultivo, também podem gerar resultados positivos de baciloscopia e culturas negativas, quando estas forem realizadas em meios comuns para micobactérias. Nessa situação, o clínico deve informar os dados epidemiológicos na requisição, para que o laboratório possa direcionar a análise utilizando a metodologia mais adequada;
- É importante que o laboratório sempre inclua controles positivos e negativos em todos os procedimentos.

### 4.5.2 Cultura

A cultura até hoje é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de doença por MNT. Possui grande sensibilidade, podendo ser positiva em amostras que apresentem de 10 a 100 bacilos por mL.

Existem diversos métodos para o cultivo desses microrganismos, que devem ser precedidos de uma etapa de descontaminação, cujo objetivo é eliminar a microbiota anfibiônica e permitir o crescimento da micobactéria, quando presente. Os métodos de descontaminação, em sua maioria, estão fundamentados na característica da resistência álcool-ácido e possuem etapas de tratamento que podem demorar cerca de uma hora, as quais incluem digestão e descontaminação, além de centrifugação.

Após o processo de descontaminação, o espécime tratado pode ser inoculado em meio sólido ou líquido. Em nosso país, o meio sólido de Löwenstein-Jensen é o mais utilizado. O tempo necessário para detecção varia conforme a carga bacilar e o tempo de crescimento da micobactéria. Em média, com 20 dias pode-se observar o crescimento inicial da colônia. O resultado negativo só deve ser liberado após 60 dias.

Métodos automatizados favorecem o isolamento de MNT. Esses métodos empregam meios líquidos com suplementos enriquecedores e antibióticos que não interferem no crescimento das micobactérias para a inoculação inicial, além de um sistema de leitura dos frascos que detecta o crescimento. A positividade pode se dar, em média, em 14 dias para o CMTB e outras MNT de crescimento lento, sendo que espécimes com grande carga bacilar podem resultar positivas em apenas três dias. O resultado final negativo é disponibilizado em 42 dias para o CMTB.

Para o isolamento de MNT, o solicitante deve informar sempre a suspeita clínica e caracterizar adequadamente o tipo de amostra, se possível com algum dado epidemiológico, como no exemplo: “envio de uma biópsia de lesão cutânea em polegar direito proveniente de corte com anzol”. Isso direciona o laboratório a

incubar o material em duas temperaturas diferentes (30°C e 37°C) e suspeitar de *Mycobacterium marinum*.

A realização da cultura é um pré-requisito básico para empregar as técnicas fenotípicas de identificação e de suscetibilidade aos fármacos. Para se decidir o tratamento adequado, é necessária a identificação da espécie, já que cada qual exibe um padrão específico de suscetibilidade aos fármacos utilizados no tratamento. A relação entre o diagnóstico e a terapêutica das MNT é um grande desafio, pois, na ausência do diagnóstico correto, a pessoa com MNT poderá ser tratada com o esquema básico para TB, que muitas vezes não é efetivo (37).

### 4.5.3 Identificação de MNT

Existem várias técnicas, tanto fenotípicas como genotípicas, para a diferenciação das espécies de MNT. Os testes fenotípicos baseiam-se no crescimento *in vitro* em presença de diversas substâncias, na morfologia das colônias, na produção de pigmentos e em atividades metabólicas (38,39). Testes genotípicos podem ser realizados a partir de amostras clínicas não cultivadas ou de culturas.

Algumas técnicas de identificação permitem suspeitar da presença de mais de uma espécie de MNT na amostra clínica e, nesses casos, é necessário realizar uma nova cultura, em meio sólido, para individualizar colônias e repetir as provas de identificação a partir de colônias isoladas. Infecções mistas não são comuns, mas é muito importante detectá-las para poder ajustar o tratamento.

#### 4.5.3.1 Testes fenotípicos convencionais e testes rápidos

Após o crescimento em cultivos, um passo importante na rotina laboratorial é separar as MNT das micobactérias pertencentes ao CMTB. Esse resultado preliminar fornece o primeiro apoio ao clínico e, com ele, é possível determinar o tratamento mais adequado, visto que muitas MNT possuem resistência intrínseca aos fármacos utilizados no esquema de tratamento para a TB. Os testes tradicionais mais utilizados para essa finalidade são: detecção da catalase, produção de niacina, redução do nitrato e sensibilidade à hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico (TCH) e ao ácido p-nitrobenzoico (PNB). Todos necessitam de longos períodos de incubação e boa massa celular, o que pode levar em média 25 dias.

A identificação fenotípica das MNT é então iniciada com a determinação da velocidade de crescimento em cultivo e a observação da produção de pigmento, usando a classificação de Runyon como parâmetro (Anexo A). Em seguida, observam-se características morfológicas das colônias e realizam-se testes para detecção de metabólitos celulares e verificação do crescimento na presença de inibidores. Esses testes apresentam

a vantagem de ser facilmente executados, porém requerem um longo tempo de incubação para obtenção de crescimento adequado para leitura e fornecem resultados com características gerais que, muitas vezes, não elucidam a espécie.

As principais desvantagens da identificação fenotípica consistem na demora para a obtenção do resultado, no resultado variável que algumas espécies podem apresentar e na dificuldade de diferenciação entre as diversas espécies, visto que as tabelas utilizadas para leitura foram elaboradas na década de 1980, e muitas das espécies descritas após esse período não passaram pelos testes para determinação de seu perfil fenotípico.

Um avanço na identificação fenotípica foi o teste imunocromatográfico MPT64. O antígeno é uma proteína secretada exclusivamente por bactérias pertencentes ao CMTB durante o crescimento bacteriano. Trata-se de um teste de exclusão de TB (40). O resultado, quando positivo, indica a presença de bactérias do CMTB e, quando negativo, sugere a presença de MNT. O tempo de execução é de 15 minutos. Em um estudo de metanálise, verificou-se que a sensibilidade do teste pode variar de 96% a 97%, e a especificidade, de 98% a 99% (41). Alguns isolados do CMTB podem apresentar mutações no gene MPT64 e, dessa forma, poderão produzir um resultado falso-negativo (42).

Estima-se que a identificação fenotípica convencional possa levar até três meses para conclusão; daí o forte apelo, em nossos dias, para o uso de técnicas moleculares de identificação.

#### 4.5.3.2 Espectrofotometria de massa (MALDI-TOF MS)

Esse método é empregado há vários anos na análise de moléculas e, mais recentemente, na identificação de microrganismos. Para essa última finalidade, são analisadas as proteínas ribossômicas, que se conservam.

A técnica de MALDI-TOF MS possui a vantagem de ser realizada com células intactas de um microrganismo, retiradas diretamente da placa de cultivo, obtendo-se o resultado da identificação em minutos. Todavia, para microrganismos que apresentam composição de parede celular complexa, como as micobactérias, fungos filamentosos e nocardias, a obtenção de espectros proteicos diretamente do isolado é inviável, havendo necessidade de uma etapa prévia de extração de proteínas.

Algumas publicações confirmaram que essa técnica pode servir como um sistema efetivo de identificação de micobactérias, vez que permite diferenciar as espécies e apresenta boa reprodutibilidade (43,44). Entretanto, o custo do equipamento é alto, sendo necessária a validação da metodologia em cada laboratório e a elaboração de um amplo banco de espectros para as numerosas espécies de micobactérias.

### 4.5.3.3 Métodos moleculares

Os métodos baseados na análise de material genético (DNA ou RNA) permitem uma identificação mais rápida e precisa do que aquela obtida com os métodos fenotípicos. Existem vários métodos moleculares disponíveis, comerciais ou não.

Um dos primeiros métodos comerciais desenvolvido para identificação de micobactérias foi o teste Accu-Probe (Gen-Probe Incorporated, San Diego, USA). O resultado pode ser obtido em duas horas após a detecção do crescimento em cultura, sem a necessidade de amplificação do material genético. A grande limitação dessa metodologia é o número reduzido de sondas de DNA disponíveis, restringindo a identificação às espécies do CMTB e CMA, *M. kansasii* e *M. goodii* (45,46).

Testes de hibridação reversa com sondas foram posteriormente desenvolvidos e comercializados, os quais se baseiam na amplificação de uma região específica do genoma micobacteriano e subsequente hibridização em fase sólida com sondas de DNA imobilizadas em tiras de nitrocelulose. A hibridização torna-se evidente utilizando um processo enzimático (47). Em média, os resultados podem ser obtidos em um dia e meio, com dedicação exclusiva do técnico ao método.

O teste INNO-LiPA Mycobacteria (Innogenetics, Ghent, Bélgica) utiliza amplificação da região interna transcrita entre os genes 16S-23S rRNA (ITS) e permite detectar e identificar o gênero *Mycobacterium* e 16 diferentes espécies de micobactérias (Anexo C).

O teste Geno-Type Mycobacterium (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha) tem três formatos diferentes e se baseia na amplificação do gene 23S rRNA e hibridação reversa. O formato CM (Common Mycobacteria) permite a identificação do CMTB e de 27 espécies de MNT, e o formato AS (Additional Species) identifica outras 19 espécies de MNT, ambos a partir de material cultivado. Já o último formato, CM Direct, permite a identificação do CMTB e de 20 espécies de MNT diretamente da amostra clínica (Anexo C).

O teste SpeedOligo Mycobacteria (Viracell, Granada, Espanha) utiliza a amplificação do gene 16S rRNA (para detecção do gênero) e da região ITS (para identificação das espécies), permitindo a identificação do CMTB e de 14 espécies de MNT (46-48) (Anexo C).

Os testes de hibridação reversa comerciais possibilitam identificar as espécies mais frequentemente isoladas em laboratórios clínicos e têm a vantagem de permitir a detecção simultânea de diferentes espécies nos casos de culturas mistas.

Entre os testes moleculares não comerciais mais usados está o método PRA-*hsp65* (38,49,50), que utiliza a amplificação de um fragmento de 441 pares de bases do gene *hsp65*, seguida da digestão enzimática do produto amplificado com duas enzimas de restrição, BstEII e HaeIII, separadamente. Os tamanhos e a quantidade de fragmentos digeridos são espécie-específicos e a identificação

é obtida comparando os padrões de restrição a um algoritmo, como o que está disponível na página eletrônica PRASite <http://app.chuv.ch/prasite/index.html> (38). O resultado final pode ser disponibilizado em dois dias. As limitações desse teste são: não é automatizado, depende de interpretação subjetiva e gera perfis semelhantes para espécies diferentes. Portanto, em muitas situações é necessário utilizar técnicas complementares.

A tecnologia de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) emprega a PCR combinada à detecção dos produtos amplificados e quantificação por fluorescência. Esse método permite que os processos de amplificação, detecção e quantificação de DNA sejam realizados em uma única etapa, obtendo resultados mais rápidos e com menor risco decorrente de possíveis contaminações. A maioria das técnicas de RT-PCR para detectar e identificar espécies de MNT são desenvolvidas *in house* e ainda estão restritas ao âmbito da pesquisa. O kit comercial MeltPro® Mycobacteria Identification Kit (Zeesan Biotech, Xiamen, China) possibilita a identificação de 19 espécies de MNT por PCR em tempo real, mas ainda não possui registro no Brasil (51) (Anexo C).

O ensaio GeneXpert MTB/RIF (Xpert Assay Cepheid, Sunnyvale, EUA) é um dos métodos mais avançados e rápidos para detecção de tuberculose. É baseado em RT-PCR da região central de 81 pb do gene *rpoB* para a detecção do CMTB e de resistência a rifampicina (R), simultaneamente. É totalmente automatizado e realizado em cartuchos selados, nos quais se deposita o material clínico não cultivado (52). No entanto, esse teste não detecta o DNA das MNT. Um teste GeneXpert negativo em uma pessoa com sinais e sintomas sugestivos de TB ou micobacteriose gera a necessidade de realização de nova coleta de amostra para cultivo e identificação. Essa situação não mudou com a introdução da versão Xpert MTB/RIF Ultra (53).

O sequenciamento de DNA é considerado hoje o padrão ouro na identificação de micobactérias. Os alvos mais utilizados no sequenciamento são o gene da subunidade ribossomal 16S rDNA, a região ITS, o gene *hsp65* e o gene *rpoB* (54-57) e a identificação se dá por comparação da sequência obtida com sequências depositadas em bancos de dados como o GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). O alvo mais utilizado é o gene 16S rRNA, embora muitos laboratórios utilizem adicionalmente o sequenciamento de outros alvos, como *hsp65* ou *rpoB*, como suporte na identificação de micobactérias de crescimento lento e rápido, respectivamente. O percentual de similaridade com as sequências depositadas em bancos de dados deve ser de pelo menos 99% e, idealmente, de 99,5% para que a identificação seja confirmada (47).

Com o aprimoramento de métodos de sequenciamento de genomas completos, pode-se esperar o uso dessas técnicas para identificação de micobactérias nos próximos anos. Um estudo recente, comparando o desempenho do sequenciamento do genoma total com Geno-Type Mycobacterium, mostrou concordância de resultados de 96% (58).

Nenhum dos testes moleculares mencionados é capaz de identificar todas as espécies de micobactérias, porque existem variações internas e também porque o número de espécies descritas tem aumentado de forma exponencial. Em razão dessas limitações, os laboratórios, de modo geral, usam uma combinação de métodos fenotípicos e moleculares (38,59).

Em situações de surtos e outras investigações epidemiológicas, além da identificação da espécie, usa-se a genotipagem para diferenciar clones dentro de uma determinada espécie. Entre os diferentes métodos de genotipagem já descritos para MNT, estão a eletroforese de DNA em campo pulsado (PFGE – *Pulsed Field Gel Electrophoresis*), a tipagem por sequenciamento multi-locus (MLST – *Multi Locus Sequence Typing*) e a análise de polimorfismos de fragmentos de restrição (RFLP – *Restriction Fragment Length Polymorphisms*), entre outros. É importante salientar que esses métodos não são úteis para identificação de espécies.

#### 4.5.4 Teste de suscetibilidade (TS)

O método para a determinação da concentração inibitória mínima – do inglês, *minimal inhibitory concentration* (MIC) – tem sido a técnica de escolha para avaliar a suscetibilidade das MNT aos antimicrobianos. Pode ser realizada em macrodiluição ou microdiluição, utilizando-se uma placa com 96 pequenos poços. A primeira recomendação de uso desse teste com micobactérias, pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), hoje Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), se deu em 2003. Uma segunda recomendação revisada foi publicada em 2011 (60) e uma terceira edição surgiu em novembro de 2018 (61), sendo este, até o momento, o manual mais aceito no mundo.

A recomendação do CLSI define critérios para o teste de suscetibilidade e estabelece orientações para fármacos a serem testados, bem como seus pontos de corte, ou seja, a partir de que concentração pode-se considerar um isolado como sensível, resistente ou intermediário. O documento foi elaborado com base em dados clínicos, distribuição dos microrganismos na população e a experiência de especialistas em doenças causadas por MNT. Tem sido utilizado em quase todo o mundo, inclusive no Brasil, como referência.

A padronização feita pelo CLSI não abrange todas as micobactérias conhecidas. Apenas as espécies incluídas no documento são passíveis de serem testadas com os fármacos recomendados, para os quais foram estabelecidos pontos de corte, a fim de assegurar uma melhor relação clínico-laboratorial. Em outras palavras, o teste pode prever o desfecho ao tratamento. No entanto, já foram descritas na literatura discrepâncias entre a atividade do fármaco *in vitro* e *in vivo*, sendo o valor desses testes ainda incerto (62,63).

Os testes recomendados pelo CLSI seguem as diretrizes estabelecidas pela publicação conjunta da American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) (64). Com relação às MCL, os testes são aplicáveis para as espécies do CMA e *M. kansasii* (Quadros 4 e 5). Não existem dados consistentes para que os mesmos critérios interpretativos possam ser utilizados para outras espécies de MCL. No entanto, algumas espécies pertencentes ao Complexo *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium malmoeense* e *Mycobacterium simiae*, quando em casos confirmados, podem ser testadas utilizando-se os critérios usados para *M. kansasii* mostrados no Quadro 6. Para as micobactérias fastidiosas, como *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium genavense* e *Mycobacterium ulcerans*, o teste não é recomendado. Para as MCR, há uma padronização pelo CLSI, que deve ser usada apenas quando houver significado clínico (Quadro 7) (61,65).

A MIC é expressa em µg/mL e não é um valor absoluto, mas um valor próximo do “valor verdadeiro”. O valor final estará entre a mais baixa concentração do fármaco que inibe o crescimento visível e a próxima concentração inferior a esta. Por exemplo: se um poço da placa inoculada com a concentração de 4µg/mL está, aparentemente, sem crescimento, a MIC verdadeira é algo entre 4 e 2µg/mL, uma vez que o fator de diluição dos fármacos é 2, por exemplo: 1, 2, 4, 8, 16 e 32µg/mL (61).

**Quadro 4 – Fármacos e pontos de corte para teste de suscetibilidade contra espécies do CMA (61)**

Fármacos de primeira linha	MIC, µg/mL			Comentários
	Sensível	Intermediário	Resistente	
Cla	≤8	16	≥32	Cla é o representante da classe, o único macrolídeo que precisa ser testado
Amicacina (Am)	≤16	32	≥64	–
Am lipossomal (para inalação)	≤64	-	≥128	–
Fármacos de segunda linha	MIC, µg/mL			Comentários
Moxifloxacina (Mfx)	≤1	2	≥4	A efetividade desses fármacos para o tratamento ainda não está comprovada
Linezolida (Lzd)	≤8	16	≥32	



**Quadro 5 – Fármacos e pontos de corte para teste de suscetibilidade contra *M. kansasii* (61)**

Fármacos de primeira linha	MIC, µg/mL			Comentários
	Sensível	Intermediário	Resistente	
Cla	≤8	16	≥32	Cla é o representante da classe, o único macrolídeo que precisa ser testado
R	≤1	-	≥2	Para PVHIV em uso de inibidores de protease, R sensível pode-se aplicar também para rifabutina (Rfb)
Fármacos de segunda linha	MIC, µg/mL			Comentários
Am	≤16	32	≥64	–
Ciprofloxacina (Cpx)	≤1	2	≥4	Cpx e levofloxacina (Lfx) são equivalentes quanto a MIC, mas são menos ativos “in vitro” do que a Mfx
Doxiciclina (Dox)	≤1	2-4	≥8	–
Lzd	≤8	16	≥32	–
Minociclina (Min)	≤1	2-4	≥8	–
Mfx	≤1	2	≥4	–
Rfb	≤2	-	≥4	–
Sulfametoxazol-trimetoprima (SMT/TMP)	≤2/38	-	≥4/76	–

**Quadro 6 – Fármacos e pontos de corte para teste de suscetibilidade contra MCL diferentes de MAC e *M. kansasii* (61)**

Fármacos	MIC, µg/mL			Comentários
	Sensível	Intermediário	Resistente	
Am	≤16	32	≥64	–
Cpx	≤1	2	≥4	–
Cla	≤8	16	≥32	–
Dox	≤1	2-4	≥8	–
Lzd	≤8	16	≥32	–
Min	≤1	2-4	≥8	–
Mfx	≤1	2	≥4	–
Rfb	≤2	-	≥4	–
R	≤1	-	≥2	–
SMT/TMP	≤2/38	-	≥4/76	–

**Quadro 7 – Fármacos e pontos de corte para teste de suscetibilidade contra MCR (61,65)**

Fármacos	MIC, µg/mL			Comentários
	Sensível	Intermediário	Resistente	
Am	≤16	32	≥64	–
Cefoxitina (Cef)	≤16	32-64	≥128	–
Cpx	≤1	2	≥4	Cpx e Lfx são equivalentes quanto à MIC, mas são menos ativos “in vitro” do que as novas fluoroquinolonas
Cla	≤2	4	≥8	Cla é o representante da classe, o único macrolídeo que precisa ser testado
Dox	≤1	2-4	≥8	
Imipenem (Imp)	≤4	8-16	≥32	As amostras dos complexos <i>M. fortuitum</i> , <i>M. smegmatis</i> e <i>M. mucogenicum</i> costumam ser sensíveis ao Imp, segundo dados clínicos. O resultado para Imp não se aplica ao meropenem (Mpm) e ao ertapenem (Ert). “In vitro” o Imp é mais ativo que o Mpm e Ert
Lzd	≤8	16	≥32	–
Mpm	≤4	8-16	≥32	–
Mfx	≤1	2	≥4	–
SMT/TMP	≤2/38	-	≥4/76	A MIC indica inibição de 80% do crescimento
Tigeciclina (Tgc)	-	-	-	Não há dados para estabelecer a correlação entre o resultado do teste e a resposta clínica. Somente o valor da MIC pode ser reportado, quando necessário
Tobramicina (Tbm)	≤2	4	≥8	Indicada principalmente para tratar <i>M. chelonae</i>

## 5

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Métodos de imagem são ferramentas importantes na investigação diagnóstica das doenças do tórax. O exame radiográfico, pelo seu custo reduzido, ampla disponibilidade e baixa dose de radiação, é a primeira etapa na investigação das doenças respiratórias, entre as quais as infecções por MNT.

As formas de apresentação radiológica das lesões variam conforme a imunidade, a virulência da micobactéria e a estrutura pulmonar de base, a exemplo de presença de cicatriz de TB ou bronquiectasias.

A tomografia computadorizada (TC), apesar do custo mais alto, tem maior sensibilidade e pode ser necessária na investigação e acompanhamento das pessoas com MNT. A maioria das tomografias realizadas para avaliação de doenças infecciosas do parênquima pulmonar dispensa o uso de meio de contraste endovenoso. A tomografia de tórax está indicada quando a radiografia de tórax for normal ou apresentar alterações de difícil caracterização, como, por exemplo, doença acometendo predominantemente as vias aéreas (bronquiectasias e opacidades centrolobulares com aspecto de árvore em brotamento).

A solicitação dos exames radiológicos necessita conter informações clínicas e o usuário deve ser orientado a levar radiografias e tomografias anteriores para que o radiologista emita laudo comparativo e avalie o caráter evolutivo das alterações.

Os estudos de imagem não firmam o diagnóstico, mas o conjunto de características das alterações permite ao médico radiologista sugerir a patologia mais provável.

Alterações causadas por diferentes doenças granulomatosas infecciosas podem ter apresentação semelhante, como TB e doença por MNT ou por fungos. Geralmente, não é possível, por características radiológicas, distinguir entre a infecção causada por TB e as infecções causadas por diferentes espécies de MNT.

Existem algumas formas de apresentação mais características de pessoas com doença pulmonar por MNT (66,67), a seguir descritas.

### 5.1 Lesões acometendo predominantemente vias aéreas

- Forma bronquiectásica nodular (síndrome de Lady Windermere): doença que ocorre predominantemente em mulheres brancas, na pós-menopausa, sem

história de doença pulmonar preexistente, frequentemente causada por espécies do CMA e associada a bronquiectasias, nódulos centrolobulares agrupados com aspecto de árvore em brotamento, nódulos e/ou consolidações. As alterações predominam no lobo médio e língua. Essas pessoas têm maior prevalência de anormalidades da caixa torácica, incluindo *pectus excavatum* e escoliose. As lesões podem ter comportamento indolente, não sofrendo modificações significativas, ou evoluir lentamente. Pessoas com alterações mais extensas podem apresentar pequenas cavidades. Essa síndrome também é passível de ocorrer em homens e pode ser causada por outras micobactérias.

- Também comum em pessoas com bronquiectasias pré-existentes, a exemplo de pessoas com fibrose cística ou bronquiectasias em zona de pneumonite actínica.

## 5.2 Alterações de aspecto fibrocavitário

Na maioria dos casos, têm aspecto indistinguível daquele da TB. Essas lesões evoluem de forma crônica, com piora progressiva quando não tratadas. Alguns autores descrevem a presença de cavidades com paredes finas na doença por espécies do CMA e *M. kansasii*.

- **Em cicatriz de TB ou em bolhas de enfisema:** lesões cavitárias com consolidações, estrias fibroatelectásicas e opacidades centrolobulares, predominando na metade superior dos pulmões, semelhantes às da TB ativa. Em pessoas com cicatrizes de TB, as alterações relacionadas a MNT podem não ser reconhecidas em meio ao desarranjo arquitetural pulmonar.
- Semelhantes às da TB em pulmão previamente normal: cavidades, consolidações e estrias fibroatelectásicas predominando na metade superior dos pulmões.

## 5.3 Forma disseminada

- Em pessoa imunodeprimida: a presença da doença disseminada raramente envolve doença pulmonar exuberante e a radiografia de tórax pode ser normal. A doença manifesta-se por linfonodomegalias mediastinais e retroperitoniais, hepatoesplenomegalia, além de derrame pleural e opacidades parenquimatosas difusas. A doença por MNT pode estar associada à síndrome de reconstituição imune relacionada ao uso de medicamentos antirretrovirais, manifestada por exacerbação das lesões.

## 5.4 Outras formas

- Nódulos ou massas parenquimatosas pulmonares.
- Reação de hipersensibilidade: nódulos centrolobulares mal definidos, opacidade em vidro fosco e lóbulos secundários hiperinsuflados. As características tomográficas das lesões podem auxiliar no diagnóstico.

## 6

# DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Para a análise histopatológica, depois de separado o material para cultura, as amostras teciduais adquiridas por biópsias devem ser fixadas em formol a 10% e encaminhadas a um laboratório de anatomia patológica. A coloração utilizada para a análise morfológica é a de hematoxilina e eosina (H&E), além de técnicas especiais de colorações como Ziehl-Neelsen e ácido periódico de Schiff (PAS) para visualização dos bacilos. A pesquisa de DNA também pode ser realizada nas amostras mesmo após anos, em tecidos armazenados em blocos de parafina, o que é importante para estudos retrospectivos.

Os tecidos em que mais se realiza o diagnóstico de infecção por MNT são os dos pulmões e linfonodos. No entanto, lesões características também podem ser evidenciadas em estômago, fígado, baço, intestino grosso, bexiga, pele e partes moles.

Diferenças histopatológicas observadas entre infecções tuberculosas e não tuberculosas são úteis para o diagnóstico diferencial (Ver Anexos D e E). Técnicas moleculares, juntamente com os achados clínico-patológicos, podem ajudar no diagnóstico preciso de infecções causadas por MNT (14,68).

## 6.1 Características histopatológicas das doenças por MNT

A infecção por MNT manifesta-se como nódulos pulmonares em pessoas imunocompetentes, caracterizados por inflamação granulomatosa necrosante contendo BAAR, e o quadro histológico resultante é distinto daquele da TB (69,70). Porém, os granulomas necrosantes também podem ocorrer em pessoas imunocomprometidas (71). Esses granulomas necrosantes da doença pulmonar por MNT geralmente mostram necrose suja, devido ao extravasamento do conteúdo celular para o tecido adjacente, também conhecida como necrose caseosa. Podem apresentar, além disso, necrose supurativa e vasculite com células gigantes multinucleadas proeminentes, imitando granulomatose com poliangite (Wegener) (72).

A maioria dos achados associados às infecções por MNT em indivíduos imunocomprometidos, que frequentemente têm doença disseminada, especialmente aquelas causadas por espécies do CMA, apresentam histiócitos com inúmeras micobactérias intracitoplasmáticas, que podem se apresentar em aglomerados. Nesses casos, os granulomas geralmente são ausentes ou malformados (73).

Nas amostras citológicas, a semelhança de células fortemente infectadas por MNT com células de Gaucher levou ao apelido de “células pseudogaucher” (74). Na técnica

de Romanovsky ou Diff-Quick, as células podem conter “imagens negativas”, isto é, organismos semelhantes a bastonetes que se destacam no citoplasma porque não se coram (75). A alta carga de organismos nos histiócitos, a ausência de granulomas e a associação com estado imunocomprometido e doença disseminada é semelhante, em muitos aspectos, a formas de doenças fúngicas, como a histoplasmose disseminada (76).

A infecção por *M. kansasii* no pulmão pode se manifestar com necrose e inflamação granulomatosa (77). Foi observado que a necrose nos casos com granulomas geralmente mostra detritos nucleares proeminentes e neutrófilos. Em pessoas com aids, camadas de histiócitos têm sido descritas como idênticas às observadas na infecção por espécies do CMA (75).

A recuperação de MNT de uma biópsia pulmonar é significativa para confirmação do diagnóstico (69). A demonstração histológica de BAAR em granulomas é ainda mais significativa do que a positividade da cultura de tais amostras, uma vez que fornece prova de que os organismos estão presentes em lesão com áreas associadas à resposta inflamatória esperada. Assim, a importância da demonstração histológica de BAAR dentro da necrose e da inflamação granulomatosa não deve ser desconsiderada. Dessa forma, deve-se considerar como forte evidência (14,78):

- A presença de inflamação granulomatosa em biópsia pulmonar, mesmo sem demonstração de BAAR, com cultura positiva;
- Cultura positiva para MNT de uma biópsia pulmonar e inflamação granulomatosa, com ou sem BAAR.

Um equívoco comum é considerar que a presença de BAAR em granulomas necrosantes justifica o diagnóstico de tuberculose. Esse conceito é impreciso, pois BAAR também são encontrados em granulomas necrosantes na doença pulmonar causada por MNT (69,79). A descoberta de micobactérias em pseudotumores de células fusiformes ou de macrófagos repletos de organismos é mais representativa de doença por CMA do que de TB (79).

Não há evidências de que diferenças de morfologia, tamanho, espessura ou distribuição em lençol dos bacilos distingam de maneira confiável *M. tuberculosis* de MNT na coloração para BAAR, em preparações de tecido fixado em formalina e embebido em parafina. Achados de morfologia bacteriana distinta em aglomerados álcool-ácido resistentes foram principalmente observados em pequenas séries de infecções por MNT (causadas principalmente por *M. kansasii*), sem uma comparação cega com *M. tuberculosis* (77). Alguns estudos que observaram diferenças morfológicas na reação tecidual (como tipo de necrose ou células gigantes) geralmente incluíram apenas casos de doença por MNT em hospedeiros imunocomprometidos (71).

Em conclusão, a distinção definitiva entre *M. tuberculosis* e MNT é clinicamente desejável. Porém, dependendo da relação clínico-epidemiológica, deve-se obter e submeter o tecido fresco para análise de culturas. Alternativamente, a PCR pode ser realizada em tecido fixado em formalina, nos casos em que a amostra não é viável (80).

## 7

## TRATAMENTO

Muitas pessoas com doença por MNT são inicialmente tratadas para tuberculose, devido à presença de BAAR no escarro ou LBA ou por teste terapêutico para TB, pela semelhança do quadro clínico e das lesões pulmonares aos exames de imagem.

A decisão de iniciar o tratamento medicamentoso para MNT deve levar em consideração a apresentação da doença, a possibilidade de colonização e o risco *versus* benefício do tratamento, considerando a condição clínica apresentada, o tempo de tratamento, a possibilidade de cura e a toxicidade dos fármacos.

Pessoas imunocompetentes costumam apresentar doença lentamente progressiva, o que frequentemente permite aguardar a identificação da espécie para início do tratamento específico. Por outro lado, pessoas severamente imunodeprimidas, com doença disseminada e de padrão tomográfico compatível com MNT, necessitam imediata instituição de esquema terapêutico para a micobacteriose, inclusive tratamento empírico.

Para a escolha do tratamento mais adequado, é necessária a identificação da espécie e a realização de TS. Porém, é importante ressaltar que o valor clínico do TS aos fármacos para as MNT ainda é incerto, muitas vezes não havendo correlação entre os resultados *in vivo* e *in vitro* (ver capítulos sobre diagnóstico).

## 7.1 Critérios necessários para iniciar o tratamento de doença pulmonar por MNT

### 7.1.1 Clínicos e radiológicos (ambos requeridos)

Sintomas pulmonares e opacidades nodulares ou cavitárias à radiografia de tórax, ou TC de tórax com opacidades nodulares centrolobulares e/ou bronquiectasias e  
Exclusão apropriada de outros diagnósticos

### 7.1.2 Microbiológicos

Resultados positivos de cultura de pelo menos duas amostras diferentes de escarro expectorado. Se os resultados não forem diagnósticos, considerar repetir baciloscopias e culturas  
ou  
Resultado de cultura positiva de pelo menos um escovado brônquico ou LBA  
ou  
Biópsia transbrônquica ou pulmonar com achados histopatológicos compatíveis (inflamação granulomatosa ou visualização de BAAR) e cultura positiva para MNT no material da biópsia ou biópsia com achados histopatológicos compatíveis e uma ou mais amostras de escarro ou escovado brônquico com cultura positiva para MNT

Quando a MNT encontrada é infrequente ou decorre de contaminação ambiental, recomenda-se consultar especialista em unidade de referência ou médicos validadores para tomada da decisão sobre a necessidade ou não de tratamento.

Indivíduos imunocompetentes com suspeita de doença pulmonar por MNT sem critérios diagnósticos devem ser seguidos até que o diagnóstico seja firmemente estabelecido ou excluído.

Estabelecido o diagnóstico de doença pulmonar por MNT, não há necessidade absoluta de instituição de terapia, que é uma decisão baseada nos potenciais riscos e benefícios do tratamento para cada pessoa.



## 7.2 Fatores para decidir sobre o tratamento em imunocompetentes

Os critérios clínicos e microbiológicos para o diagnóstico de doença pulmonar por MNT elaborados e revisados em 2020 pela ATS/IDSA são utilizados para decidir sobre o tratamento das doenças causadas por MNT. Em pessoas HIV negativas, a doença geralmente tem progressão lenta e há tempo suficiente para coletar material clínico adequado de duas amostras de escarro, necessárias para o diagnóstico. Os critérios da ATS/IDSA foram baseados na experiência com patógenos respiratórios comuns e bem descritos, como MAC, *M. kansasii* e *M. abscessus* (64).

Existe a possibilidade de colonização do trato respiratório por MNT, sem doença evolutiva. Essas pessoas devem ser seguidas para confirmação ou refutação do diagnóstico de doença pulmonar por MNT. O tratamento de patologias subjacentes deve ser otimizado antes de se tomar a decisão sobre o tratamento de MNT.

Outra possibilidade é a MNT isolada ser proveniente de contaminação ambiental no próprio laboratório, incluindo contaminação da amostra clínica. Por isso a necessidade de mais de uma cultura positiva para MNT em amostra não estéril.

Em pessoas com sintomas clássicos e achados radiológicos para doença pulmonar nodular bronquiectásica, mas incapazes de produzir escarro para exame, uma amostra obtida por fibrobroncoscopia é considerada adequada para diagnóstico.

Há circunstâncias em que a pessoa com suspeita de MNT preenche os critérios para doença pulmonar por MNT, mas não apresenta doença progressiva ou suficientemente grave para justificar terapia medicamentosa, como quando há repetidos isolamentos de MNT de baixa virulência ou espécies associadas com contaminação.

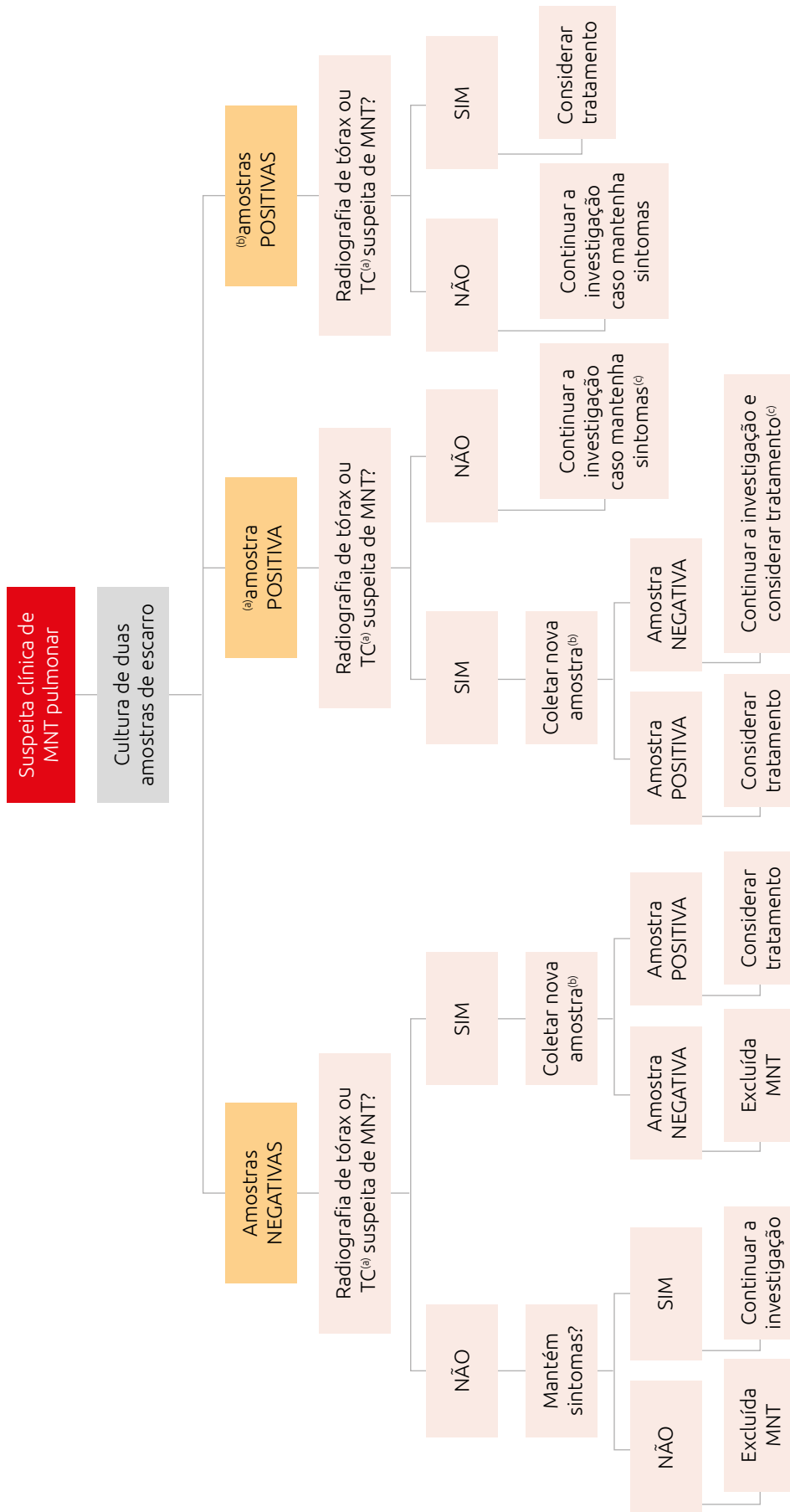
Em imunocompetentes que apresentam lesão por MNT semelhante à da TB, acompanhada de critérios clínicos e laboratoriais, o tratamento não deve ser postergado.

Em imunocompetentes com forma bronquiectásica nodular, o risco de progressão da doença e indicação de iniciar o tratamento devem ser considerados, avaliando os seguintes aspectos:

- Aumento da frequência de culturas positivas x negativas;
- Achados de TC de tórax indicando progressão da doença, como aumento das lesões e surgimento de cavidades.

Na Figura 1 apresenta-se o algoritmo para indicação de tratamento das doenças por MNT em imunocompetentes. Considerar duas amostras em escarro como o procedimento mais adequado para o diagnóstico das micobacterioses.

**Figura 1** – Algoritmo para indicação de tratamento em imunocompetentes (32)



<sup>(a)</sup> TC: tomografia computadorizada.

<sup>(b)</sup> Escarro induzido (duas amostras) ou broncoscopia com LBA (uma amostra). Avaliar a necessidade de outras amostras a critério clínico.

<sup>(c)</sup> Considerar tratamento dependendo da espécie de MNT e da evolução clínica e radiológica (ver capítulos de diagnóstico).

**Observações:**

- Indivíduos imunocompetentes com suspeita de doença pulmonar por MNT cujas amostras de escarro são repetidamente negativas em cultura para micobactérias devem fazer broncoscopia com coleta de LBA, enviando-se o líquido para cultura de micobactérias.
- A broncoscopia é indicada para indivíduos com suspeita de doença pulmonar por MNT que não conseguem expectorar o escarro.
- As biópsias transbrônquicas não devem ser realizadas rotineiramente em indivíduos com suspeita de doença pulmonar por MNT.

### **7.3 Fatores para decidir sobre o tratamento em imunodeprimidos**

No imunodeprimido com doença disseminada, o tratamento deve ser iniciado prontamente. A condição imunossupressora deve ser eliminada quando possível (p. ex., uso de imunobiológico).

Nas pessoas com aids sem confirmação diagnóstica, deve ser dada cobertura tanto para TB como CMA, quando houver necessidade de tratamento empírico.

### **7.4 Fatores para decidir sobre o tratamento em casos de hipersensibilidade**

No caso de lesão por hipersensibilidade, a necessidade de tratamento varia de acordo com a gravidade do caso. A pessoa com pneumonite de hipersensibilidade deve evitar a fonte de exposição, quando conhecida.

Nessa situação, apesar de a radiografia de tórax demonstrar as lesões, a TC de tórax permite melhor detalhamento para diagnóstico e seguimento.

## **7.5 Tratamento medicamentoso**

### ***7.5.1 Considerações iniciais***

Este manual contém as recomendações de esquemas terapêuticos para as espécies de MNT mais prevalentes em nosso meio, frequentemente relacionadas à doença pulmonar e/ou extrapulmonar.

Para as espécies de MNT de menor prevalência, considerar como base de tratamento, para MCL, as recomendações terapêuticas para CMA (Quadro 8) e, para MCR, as recomendações terapêuticas para *M. abscessus* (Quadro 10).

Em vista da falta de evidências científicas por ensaios clínicos controlados, recomenda-se a consulta aos guias internacionais de referência (14,32,64) para verificar as especificidades terapêuticas para as MNT de menor prevalência.

Quando o diagnóstico da doença for altamente sugestivo de MNT, principalmente em imunodeprimidos com doença disseminada, indica-se empregar o esquema básico para TB com acréscimo de Cla, até que o diagnóstico seja confirmado com exames bacteriológicos (TRM-TB, baciloscopia, cultura, identificação da espécie). Dessa forma, o tratamento cobrirá *M. tuberculosis* e MCL. Manter R, H, E e Cla após a fase de ataque até confirmação do diagnóstico.

### 7.5.2 Esquemas terapêuticos para as espécies de MNT mais frequentes no Brasil

Apresenta-se a seguir o tratamento para as espécies de MNT mais frequentes no Brasil. Consultar o Anexo F para a dose posológica dos medicamentos, os Anexos G e H para a segurança em gestantes e lactantes e o Anexo I para o ajuste das doses dos medicamentos em nefropatas.

**Quadro 8 – Tratamento de doença por espécies do CMA<sup>(a)</sup>**

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
Geral, sem complicações	Cla R ou R + H em dose fixa combinada (RH) E	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro
Formas graves e cavitárias	Am (entre 3 a 6 meses, dependendo da evolução clínica) Cla R ou RH E	

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Espécies: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. bouchardurhonense*, *M. timonense*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare* e *M. lepraemurium* (81).

#### Observações:

- Considerar o uso de RH quando houver indisponibilidade de R isolada.
- Utilizar Az 500mg quando houver intolerância a Cla ou em casos de fibrose cística.

- Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: clofazimina (Cfz), Lzd e Mfx. Nessas situações, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento juntamente com os validadores do SITE-TB.
- Em PVHIV, quando houver incompatibilidade da utilização de R com os antirretrovirais, utilizar Rfb.
- Na indicação de uso de Am, se houver dificuldade de administração de medicação injetável, considerar a utilização inalatória com nebulizador e uso diário. Antes da nebulização, utilizar broncodilatador. Diluir um frasco de Am em 5mL de soro fisiológico 0,9%.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de Am.

#### Quadro 9 – Tratamento de doença por *M. kansasii*

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
Geral, sem complicações (quando sensível a R)	RH E	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro
Geral, sem complicações (quando resistente a R)	H E Cla	
Geral, sem complicações (na ausência de teste de suscetibilidade)	RH E Cla	
Formas graves e cavitárias	Am (entre 3 e 6 meses, dependendo da evolução clínica) RH E Cla	

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

#### Observações:

- Na apresentação geral, quando a cepa for sensível a R, na impossibilidade de utilizar H, substituí-la por Cla.
- Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: Az, estreptomicina (S), Mfx, Cpx/Lfx, Rfb (somente em casos resistentes a R e sensíveis à Rfb, pela alta resistência cruzada) e SMT/TMP. Nessas situações, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento juntamente com os validadores do SITE-TB.
- Em PVHIV, quando houver incompatibilidade da utilização de R com os antirretrovirais, utilizar Rfb.
- Na indicação de uso de Am, se houver dificuldade de administração injetável, considerar a utilização inalatória com nebulizador com uso diário.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de Am.

**Quadro 10** – Tratamento de doença por bactérias do grupo *M. abscessus*<sup>(a)</sup>

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
Comum a todas as apresentações	<b>Fase de ataque:</b> Am injetável (3x/semana) Tgc Imp ou Ert Cla Cfz	Entre 1 a 3 meses (dependendo da evolução clínica)
	<b>Fase de manutenção:</b> Am inalatória Cla Cfz Mfx	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Subespécies: *M. abscessus abscessus*, *M. abscessus massiliense* e *M. abscessus bolletii* (82).

**Observações:**

- Em caso de esquemas individualizados, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento juntamente com os validadores do SITE-TB.
- Quando a cepa for resistente a Cla, avaliar individualmente o esquema de tratamento, juntamente com o validador do caso no SITE-TB.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de Am.

**Quadro 11** – Tratamento de doença por bactérias do Complexo  
*M. fortuitum*<sup>(a)</sup> e do grupo *M. chelonae*<sup>(b)</sup>

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
Comum a todas as apresentações	<b>Fase de ataque:</b> Am injetável (3x/semana) Cla Mfx	3 meses
	<b>Fase de manutenção:</b> Cla Mfx	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Espécies: *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. neworleansense*, *M. boenickei*, *M. houstonense*, *M. brisbanense*, *M. septicum*, e *M. setense* (83).

<sup>(b)</sup> Subespécies: *M. chelonae chelonae*, *M. chelonae bovis* e *M. chelonae gwanakae* (57).

**Observações:**

- Considerar a utilização de Tbm em substituição a Am, quando disponível.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de Am.

Para outras MNT não descritas, o esquema de tratamento deverá ser avaliado individualmente, juntamente com o validador do caso no SITE-TB.

### 7.5.3 Reações adversas aos medicamentos utilizados no tratamento das MNT e os respectivos manejos

**Quadro 12 – Reações adversas e respectivos manejos**

Medicamento	Reações adversas	Manejo
<b>Am (IM ou EV)</b>	Nefrotoxicidade Ototoxicidade Hipocalemia Hipomagnesemia Hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar a função renal, duas vezes ao mês, nos primeiros dois meses de tratamento. Considerar a continuidade do monitoramento se houver evidências de disfunção renal</li> <li>• Audiometria</li> </ul>
<b>Am inalatória</b>	Broncoespasmo (as reações descritas acima são menos frequentes com essa apresentação)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar o monitoramento da função renal e a audiometria em pessoas acima de 60 anos ou com fatores de risco para disfunção renal</li> </ul>
<b>Az</b>	<i>Rash</i> cutâneo Náuseas e vômitos Artralgia Tontura, cefaleia, poliartralgia Deficiência visual Prolongamento do intervalo QT Síndrome de Stevens-Johnson Pancitopenia Hepatotoxicidade Colite pseudomembranosa Zumbido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eletrocardiograma inicial e sequencial, se houver uso concomitante de outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT</li> <li>• Considerar a realização de audiometria, caso haja fatores de risco para ototoxicidade</li> <li>• Monitorar a função hepática</li> </ul>
<b>Cla</b>	Náuseas e vômitos Cefaleia Prolongamento do intervalo QT Síndrome de Stevens-Johnson Ototoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eletrocardiograma inicial e sequencial, se houver uso concomitante de outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT</li> <li>• Considerar a realização de audiometria, caso haja fatores de risco para ototoxicidade</li> <li>• Monitorar a função hepática</li> <li>• Usar com cautela em PVHIV em uso de antirretrovirais pela possibilidade de redução ou aumento da concentração plasmática desse medicamento</li> </ul>

continua

continuação

Medicamento	Reações adversas	Manejo
<b>Cfz</b>	Hiperpigmentação cutânea Ictiose Náuseas e vômitos Obstrução intestinal Hemorragia digestiva Depressão Prolongamento do intervalo QT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eletrocardiograma inicial e sequencial, se houver uso concomitante de outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT</li> <li>Considerar a realização de audiometria, caso haja fatores de risco para ototoxicidade</li> <li>Monitorar a função hepática</li> </ul>
<b>SMT/TMP</b>	<i>Rash</i> cutâneo Náuseas, vômitos, dispepsia Hipercalcemia Cefaleia Síndrome de Stevens-Johnson Hiponatremia Pancitopenia Colite pseudomembranosa Convulsão Hepatotoxicidade Nefrotoxicidade Pneumonia por hipersensibilidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorar função hepática, hemograma completo, a critério clínico</li> </ul>
<b>E</b>	Hiperuricemia Náuseas e vômitos Neurite óptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliação da acuidade visual e da capacidade de discriminar as cores verde e vermelha, inicialmente e se aparecerem sintomas visuais</li> <li>Avaliar função renal e possíveis ajustes em caso de disfunção</li> <li>Cautela no uso em crianças menores de 10 anos</li> </ul>
<b>Imp</b>	<i>Rash</i> cutâneo Náuseas, vômitos, dispepsia Colite por <i>Clostridium difficile</i> Pancitopenia Tontura Nefrotoxicidade Hepatotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorar função hepática e renal, a critério clínico</li> </ul>
<b>H</b>	Neuropatia periférica Aumento das transaminases <i>Rash</i> cutâneo Pancitopenia Hepatotoxicidade Artralgia Rabdomiólise	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorar a função hepática, principalmente em pessoas com histórico de hepatopatia prévia</li> <li>Atenção em PVHIV, diabéticos e alcoolismo, pelo risco aumentado de neuropatia periférica</li> <li>Considerar o uso de piridoxina profilática</li> </ul>
<b>Lzd</b>	Acidose láctica Síndrome de Stevens-Johnson Mielossupressão Neuropatia periférica Neurite óptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorar a acuidade visual e a ocorrência de neuropatia periférica. Considerar o uso de piridoxina profilática</li> <li>Monitorar a função hepática e hemograma completo, a critério clínico</li> </ul>
<b>Mfx</b>	Prolongamento do intervalo QT Síndrome de Stevens-Johnson Pancitopenia Hepatotoxicidade Hipocalcemia Inflamação de tendões Alveolite alérgica extrínseca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eletrocardiograma inicial e sequencial, se houver uso concomitante de outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT</li> <li>Monitorar a glicemia (risco de hipoglicemia) e função hepática</li> </ul>

continua



conclusão

Medicamento	Reações adversas	Manejo
<b>Rfb</b>	Urina de cor avermelhada Náuseas e vômitos Aumento das transaminases Uveíte <i>Rash</i> cutâneo Pancitopenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar rotineiramente a função hepática</li> </ul>
<b>R</b>	Urina de cor avermelhada Náuseas e vômitos Aumento de transaminases Síndrome viral Pancitopenia Hepatotoxicidade Nefrite intersticial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar rotineiramente a função hepática</li> <li>• Cautela em pessoas em uso de antirretrovirais, hipoglicemiantes orais, anticoncepcionais hormonais, corticosteroides, diuréticos e anticoagulantes, pelo risco de redução ou aumento das concentrações plasmáticas destes</li> </ul>
<b>Tgc</b>	<i>Rash</i> cutâneo Náuseas, vômitos, dispepsia Dor abdominal, diarreia Aumento do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) Pancreatite Hipoglicemia Cefaleia e tontura Hepatotoxicidade Colite pseudomembranosa Hipertensão intracraniana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitoramento das funções hepática e pancreática, inicialmente e rotineiramente</li> <li>• Monitorar TP e TTPa</li> </ul>

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

### 7.5.4 Interações medicamentosas

A presença de comorbidades e a utilização de outros medicamentos em associação àqueles usados no tratamento das doenças causadas por MNT podem gerar a necessidade de solicitar exames laboratoriais com maior frequência, levando em consideração as interações medicamentosas complexas entre esses medicamentos e aqueles de uso rotineiro (84,85).

Pessoas acima de 60 anos geralmente têm dificuldade em tolerar a terapia combinada. Além disso, podem ter comorbidades médicas e necessitar de terapias adicionais, que podem acarretar interações medicamentosas adversas com o tratamento de MNT (86).

Diante dos desafios do tratamento, devem ser feitos esforços tanto no hospital como na comunidade para limitar, na medida do possível, a exposição a esses patógenos.

**Quadro 13** – Interações medicamentosas e recomendações

Medicamento	Interação medicamentosa	Efeito da interação	Recomendação
<b>Am</b>	Diuréticos de alça: Furosemide Bumetamida Ácido etacrínico	Potencializa a ototoxicidade Toxicidade vestibular (dependente da dose)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> <li>• Se necessário, cuidado com o ajuste das doses, principalmente em pessoas com insuficiência renal</li> <li>• Monitorar a ototoxicidade (audiometria)</li> </ul>
	Bloqueadores neuromusculares não despolarizantes: Pancuronium Atracurium Tubocurarina	Depressão respiratória pela potencialização da ação despolarizante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> <li>• Se necessário, dosar bloqueador neuromuscular e monitorar de perto função neuromuscular</li> </ul>
	Agentes nefrotóxicos: Anfotericina B Cefalosporina Polimixina B Cidofovir Foscarnet	Potencialização da ação nefrotóxica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> <li>• Monitorar função renal</li> </ul>
	Imunossupressores: Ciclosporinas Tacrolimus Sirolimus		
<b>Az</b>	R	Prolongamento do intervalo QT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eletrocardiograma inicial e sequencial</li> </ul>
	Imunossupressores: Ciclosporinas Tacrolimus Sirolimus		
	Hidroxicloroquina	Aumento do risco de arritmias cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não deve ser administrado concomitantemente</li> <li>• Em caso de administração necessária, monitorar com eletrocardiograma inicial e sequencial</li> </ul>
	Amiodarona Ciclosporinas Digoxina	Aumento do risco de toxicidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não deve ser administrado concomitantemente</li> </ul>
	Varfarina	Potencialização da ação anticoagulante da varfarina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não deve ser administrado concomitantemente</li> <li>• Em caso de administração necessária, monitorar os tempos de coagulação</li> </ul>
	Atorvastatina	Aumento do risco de lesão muscular (rabdomiólise)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não deve ser administrado concomitantemente</li> </ul>

continua

continuação

Medicamento	Interação medicamentosa	Efeito da interação	Recomendação
<b>Cla</b>	R Imunossupressores: Ciclosporinas Tacrolimus Sirolimus	Prolongamento do intervalo QT Potencialização da ação nefrotóxica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eletrocardiograma inicial e sequencial</li> <li>• Monitorar função renal</li> </ul>
	Lovastatina ou sinvastatina	Aumento da concentração de Cla no sangue e do risco de miopatia, incluindo a rabdomiólise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não deve ser administrado concomitantemente</li> </ul>
<b>Cfz</b>	R	Diminuição da taxa de absorção da R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não deve ser administrado concomitantemente</li> </ul>
	H	Aumento do nível sérico e da concentração urinária da Cfz; redução da concentração da droga na pele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar risco e benefício do uso concomitante</li> </ul>
	Suco de laranja	Redução da absorção da Cfz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não deve ser administrado concomitantemente</li> </ul>
	Imunossupressores: Ciclosporinas Tacrolimus Sirolimus	Pele seca Prolongamento do intervalo QT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar a hidratação</li> <li>• Eletrocardiograma inicial e sequencial</li> </ul>
<b>SMT/TMP</b>	Imunossupressores: Ciclosporinas Tacrolimus Sirolimus	Potencial de toxicidade renal Citopenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar função renal</li> <li>• Hemograma completo, a critério clínico</li> </ul>
<b>E</b>	Antiácidos	Contêm compostos de alumínio e bicarbonato de sódio que reduzem a absorção do E	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>
	Etionamida	Exacerbação dos efeitos tóxicos do E	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>
<b>Imp</b>	Ácido valproico	Diminuição dos efeitos anticonvulsivantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar terapia alternativa de antibiótico ou de anticonvulsivante</li> </ul>
	Teofilina	Aumento da toxicidade da teofilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>
	Ciclosporinas	Diminuição do metabolismo das ciclosporinas; aumento dos seus níveis séricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>

continua

continuação

Medicamento	Interação medicamentosa	Efeito da interação	Recomendação
<b>H</b>	Derivados imidazólicos	Redução da absorção de H	• Evitar uso concomitante
	Antiácidos	Redução da absorção de H	• Evitar uso concomitante
	Fenil-hidantoína	Aumento da hepatotoxicidade	• Evitar uso concomitante
	Acetaminofen	Aumento da hepatotoxicidade	• Evitar uso concomitante
	Benzodiazepínicos	Potencialização do efeito dos benzodiazepínicos	• Monitorar sintomas e considerar redução de dose do benzodiazepínico
	Carbamazepina	Indução de toxicidade neurológica	• Se possível, evitar uso concomitante
	Cicloserina/terizidona	Maior neurotoxicidade	• Monitorar sintomas
	Corticoide	Maior metabolismo da H	• Monitorar sintomas
	Queijos e vinhos	Inibição da monoamino oxidase (MAO)	• Evitar uso concomitante
	R	Maior hepatotoxicidade	• Monitorar sintomas e enzimas hepáticas
	Sulfonilureia	Hipoglicemia	• Evitar uso concomitante • Caso necessário, ajustar a dose das sulfonilureias
<b>Lzd</b>	Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina Agentes adrenérgicos e serotoninérgicos Consumo de tiramina >100 mg/dia	Potencialização do efeito inibidor da MAO. Pode ocorrer síndrome da serotonina (palpitações, cefaleia e crise hipertensiva)	• Evitar uso concomitante
	Dopamina e dobutamina	Aumento dos efeitos anti-hipertensivos A Lzd, por possuir ação como inibidor MAO, pode ter efeito aditivo	• Se os sinais de pressão arterial não forem monitorados adequadamente, está contraindicada essa associação
	Queijos e vinhos	Potencialização do efeito inibidor da MAO	• Evitar uso concomitante
<b>Mfx</b>	Antiácidos: Sais de alumínio, magnésio, cálcio e sódio Sucralfate	Redução da absorção (subdosagem das fluoroquinolonas)	• Não deve ser usado concomitantemente
	Antiarrítmicos: Quinidina Amiodarona Procainamida Sotalol	Bradiarritmia	• Não deve ser usado concomitantemente
	Probenecide	Aumento do nível sérico das quinolonas em 50% por interferência na secreção tubular	• Evitar uso concomitante
	Vitaminas e sais minerais: zinco e ferro trivalente	Redução da absorção (subdosagem das fluoroquinolonas)	• Não deve ser usado concomitantemente

ontinua

continuação

Medicamento	Interação medicamentosa	Efeito da interação	Recomendação
<b>Rfb</b>	Anticoncepcionais de natureza hormonal	Diminuição da eficiência dos fármacos anticoncepcionais	• Evitar uso concomitante
	Teofilina Sulfonamidas Fluconazol Cimetidina	A Rfb age como indutora das enzimas hepáticas e pode afetar a farmacocinética desses medicamentos, pelo processo biometabólico similar	• Monitorar rotineiramente a função hepática
	Imunossupressores: Ciclosporinas Tacrolimus Sirolimus	Hepatotoxicidade Leucopenia	• Monitorar rotineiramente a função hepática • Hemograma completo, a critério clínico
<b>R<sup>(a)</sup></b>	Analgésicos	Redução dos níveis séricos dos analgésicos	• Ajustar dose dos analgésicos, se necessário
	Antiácidos	Redução da absorção da R	• Evitar uso concomitante
	Anticoagulantes orais	Redução do nível sérico do anticoagulante	• Evitar uso concomitante
	Anticoncepcionais	Redução do nível sérico dos anticoncepcionais	• Evitar uso concomitante e considerar uso de outros métodos contraceptivos
	Barbitúricos	Redução do nível sérico dos barbitúricos	• Avaliar necessidade de ajuste de dose
	Beta-agonistas	Redução do nível sérico dos beta-agonistas	• Evitar uso concomitante
	Cetoconazol e fluconazol	A R reduz o nível sérico de ambos, ao mesmo tempo em que aumenta a hepatotoxicidade	• Considerar uso de outros agentes terapêuticos ou • Espacar em até 12h o intervalo de administração entre os medicamentos
	Corticoides	Redução do nível sérico do corticoide	• Avaliar necessidade de ajuste de dose do corticoide
	Digitálicos	Redução do nível sérico dos digitálicos	• Avaliar necessidade de reajuste de dose
	Enalapril	Redução do nível sérico do enalapril	• Evitar uso concomitante
	Etionamida	Maior hepatotoxicidade	• Monitorar sintomas e enzimas hepáticas
	Fenil-hidantoína	Maior hepatotoxicidade	• Monitorar sintomas e enzimas hepáticas
	Hipoglicemiantes orais	Redução do nível sérico dos hipoglicemiantes orais	• Monitorar níveis glicêmicos e considerar uso de insulina
	Inibidores de protease (IP) Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos	Redução dos níveis séricos dos IP	• Evitar uso concomitante ou • Podem-se utilizar efavirenz ou saquinavir com ritonavir, sem a necessidade de suspensão da R
	H	Maior hepatotoxicidade	• Monitorar sintomas e enzimas hepáticas
	Metadona	Redução do nível sérico da metadona	• Avaliar ajuste de dose e evitar uso concomitante

continua

conclusão

Medicamento	Interação medicamentosa	Efeito da interação	Recomendação
<b>R<sup>(a)</sup></b>	Pirazinamida	Maior hepatotoxicidade; menor excreção de ácido úrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar sintomas e enzimas hepáticas</li> <li>• Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou colchicina, se necessário</li> </ul>
	Propafenona	Redução do nível sérico da propafenona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>
	Quinidina	Redução do nível sérico da quinidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>
	Sulfas	Maior hepatotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar sintomas e enzimas hepáticas</li> </ul>
	Teofilina	Redução do nível sérico da teofilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>
	Imunossupressores: Ciclosporinas Tacrolimus Sirolimus	Hepatotoxicidade Leucopenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar rotineiramente a função hepática</li> <li>• Hemograma completo, a critério clínico</li> </ul>
	Anticoagulante: Varfarina	Redução do nível sérico do anticoagulante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar TP e TTPa</li> </ul>
	Anticoncepcionais de natureza hormonal	Diminuição da eficiência dos fármacos anticoncepcionais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>
	Inibidores de calcineurina: Tacrolimus Imunossupressores: Ciclosporinas	Aumento nas concentrações séricas mínimas dos inibidores de calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar as concentrações séricas do inibidor de calcineurina, durante o tratamento com Tgc, para evitar a toxicidade do medicamento</li> </ul>
<b>Tgc</b>	Anticoagulante: Varfarina	Redução do nível sérico do anticoagulante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar TP e TTPa</li> </ul>
	Anticoncepcionais de natureza hormonal	Diminuição da eficiência dos fármacos anticoncepcionais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar uso concomitante</li> </ul>
	Inibidores de calcineurina: Tacrolimus Imunossupressores: Ciclosporinas	Aumento nas concentrações séricas mínimas dos inibidores de calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorar as concentrações séricas do inibidor de calcineurina, durante o tratamento com Tgc, para evitar a toxicidade do medicamento</li> </ul>

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> A possibilidade das interações medicamentosas com a R requer uma anamnese terapêutica rigorosa em relação aos medicamentos em uso.

### **7.5.5 Critérios para internação**

- Hemoptise;
- Complicações clínicas, incluindo insuficiência respiratória;
- Uso de medicamentos endovenosos. Nesse caso, considerar a colocação de PICC (cateter central de inserção periférica) ou *portocath* para facilitar a aplicação do medicamento.

### **7.5.6 Critérios para cirurgia (avaliação de possibilidade de ressecção)**

- Preferencialmente doença unilateral;
- Prova de função pulmonar que permita a ressecção (espirometria e cintilografia perfusional e inalatória);
- Ausência de comorbidades significativas, que comprometam o prognóstico;
- Possibilidade de ressecção parcial: lobectomia ou bilobectomia.

### **7.5.7 Abordagens não medicamentosas**

- Reabilitação pulmonar (fisioterapia respiratória, suporte nutricional, comportamental, terapia ocupacional e oxigenioterapia)

### **7.5.8 Outras espécies e infecções mistas**

Doenças causadas por outras espécies menos comuns de MNT devem ser avaliadas caso a caso com especialistas.

Infecções mistas são infrequentes. Os resultados laboratoriais devem ser revisados. Na associação TB e MNT, o esquema deve contemplar as drogas do esquema básico por seis meses, associadas às drogas específicas pelo tempo previsto para o tratamento da MNT.

## **7.6 Seguimento do tratamento**

### **7.6.1 Seguimento clínico**

A adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso terapêutico. Recomendam-se consultas mensais para otimizar a adesão, verificar a tolerância aos medicamentos e acompanhar a resposta clínica.

A fluidificação da secreção brônquica, a fisioterapia respiratória e o aporte nutricional, além de exercícios e condicionamento cardiovascular, devem ser considerados no tratamento e acompanhamento posterior. Tratar fatores associados e/ou predisponentes, em especial o controle de diabetes e tabagismo.

Em caso de imunodeprimido com doença disseminada, a condição imunossupressora deve ser eliminada, como o uso de imunobiológicos, ou controlada, como nas PVHIV em uso de antirretrovirais.

Em pessoas com pneumonite de hipersensibilidade, evitar a fonte de exposição, quando conhecida. A necessidade e a resposta ao tratamento variam de acordo com a gravidade do caso. Não há necessidade de acompanhamento posterior.

### *7.6.2 Seguimento laboratorial*

Exames de rotina durante tratamento:

- Baciloscopia e cultura para micobactérias mensais até conversão bacteriológica; depois desse período, culturas trimestrais, quando for possível obter escarro espontâneo. Não há necessidade de indução de escarro ou de coleta de LBA quando a pessoa não conseguir expectorar escarro;
- Provas de função hepática e renal para controle de drogas nefro e hepatotóxicas, a critério clínico;
- Exames podem ser solicitados em intervalos mais curtos, quando uma resposta clínica satisfatória não é observada ou a critério clínico.

### *7.6.3 Seguimento radiológico*

Será realizada radiografia de tórax em todas as pessoas com colonização ou doença por MNT pulmonar.

Pessoas cujas formas de apresentação não são satisfatoriamente avaliadas pela radiografia poderão realizar TC de tórax. Na maioria dos casos, é necessário realizar TC de tórax apenas no início e no final do tratamento. Intercorrências durante o tratamento podem ser avaliadas por radiografia.



A forma semelhante à TB ou lesões identificadas pela radiografia de tórax podem ser acompanhadas apenas por esse método de imagem. Em pessoas com evolução clínica favorável, é possível obter radiografia no início do tratamento e semestralmente. Observa-se manifestação de boa evolução radiológica, com regressão ou redução e posterior estabilidade das lesões.

A radiografia de tórax pode ser normal ou com poucas alterações na forma disseminada relacionada à imunodepressão e na forma como ocorre em imunocompetentes, envolvendo predominantemente as vias aéreas (forma bronquiectásica nodular), sendo necessário realizar TC de tórax no início e final do tratamento. Durante o curso do tratamento, sugere-se realizar radiografia de tórax semestral.

A resposta terapêutica satisfatória na forma da lesão das vias aéreas se apresenta como redução nas opacidades em árvore em brotamento, mas as bronquiectasias costumam ser irreversíveis.

Na forma disseminada, a resolução das adenomegalias e a regressão da lesão pulmonar também são melhor avaliadas por TC de tórax.

Após a alta dos casos com critérios de cura, exames radiológicos somente serão necessários se houver recrudescimento dos sintomas.

#### ***7.6.4 Seguimento pós interrupção do tratamento***

O seguimento posterior será determinado pela doença de base. Pessoas com fibrose cística mantêm acompanhamento no serviço de origem. Os demais casos devem ser reavaliados a cada seis meses por pelo menos dois anos, com retorno precoce se houver recrudescimento de sintomas.

Após resolvida a imunodepressão, não é necessário o acompanhamento permanente. Nos casos de pneumonite de hipersensibilidade, não há necessidade de acompanhamento posterior.

## 8

# BIOSSEGURANÇA

## 8.1 Laboratorial

A biossegurança no trabalho laboratorial deve estar baseada em três pontos, a saber: 1) práticas de trabalho seguras para minimizar a criação de aerossóis, 2) infraestrutura e fluxo de trabalho que favoreçam o trabalho seguro e 3) estruturas prediais que atendam aos laboratórios e suas atividades (87).

As recomendações de biossegurança sempre foram muito discutidas, mas na última década elas têm se fundamentado no alinhamento entre risco e atividade. A associação de um determinado organismo a um grupo de risco baseia-se na virulência, transmissibilidade, riscos inerentes à sua manipulação e tratamentos disponíveis.

No trabalho em laboratório, como não é possível distinguir, antes das análises, as amostras que contêm MNT, as quais são classificadas como microrganismos classe 2, todas as etapas de coleta, processamento e descarte devem ser realizadas com procedimentos técnicos que protejam os profissionais da exposição a gotículas infectantes que possam conter, além das MNT, bacilos de *M. tuberculosis* (48,88).

O risco envolvido no processamento dessas amostras é avaliado de acordo com a capacidade de geração de aerossóis e a carga bacilar. Segundo o documento de referência da OMS (89), são classificados como laboratórios de baixo risco aqueles que manipulam apenas amostras de esfregaços para pesquisa de BAAR, com ou sem o uso de um ensaio molecular; esses laboratórios podem utilizar as condições e práticas de nível de biossegurança 2 (NB2). Laboratórios que processam amostras para isolamento e teste de suscetibilidade diretamente são classificados como risco moderado, para os quais se recomenda utilizar as condições de NB2 e práticas de NB3. Já os laboratórios de alto risco são considerados aqueles que realizam identificação e teste de suscetibilidade a partir de culturas positivas, com a recomendação de utilização de estrutura de NB3 (48).

A depender do risco envolvido, esses processos requerem boas práticas de laboratório, dispositivos de segurança, equipamentos de proteção individual – EPI (máscara N95/PFF2, luvas, jaleco, touca, pro-pé), descontaminação e descarte adequados do lixo

biólogo e o uso de caixas específicas para materiais perfuro-cortantes (48), além da existência obrigatória de dispositivos de segurança e de sistema de pressão negativa para exaustão e filtração do ar do interior do laboratório. Os colaboradores devem usar EPI e roupas de proteção específicas para cada área. Para mais detalhes sobre esses procedimentos, consultar os manuais de biossegurança vigentes (87,90,91).

Outra importante medida de controle, de acordo com as diretrizes dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para boas práticas de trabalho em laboratórios de micobacteriologia, publicadas em 2012, trata da desinfecção química dos resíduos antes serem retirados da cabine de segurança biológica, assim como da instalação de uma autoclave de barreira para que os resíduos gerados possam ser esterilizados antes de serem descartados. Caso isso não seja possível, todos os resíduos do laboratório de micobacteriologia devem estar contidos em recipientes estanques, a serem empacotados de forma que a parte externa do recipiente possa ser desinfetada antes de sair do laboratório (48,88).

## 8.2 Administrativa

Recomenda-se que os dias e/ou turnos de atendimento das pessoas portadoras de doenças causadas por MNT sejam realizados em ambientes diferentes daqueles em que se realiza o atendimento das pessoas com TB.

É importante fornecer EPI aos profissionais e usuários dos serviços e orientar seu correto uso.

## 8.3 Do profissional de saúde

Os profissionais de saúde, além de obedecerem às boas práticas de higienização, devem utilizar máscara N95/PFF2 como EPI, já que, durante a investigação, não é possível saber se o usuário tem ou não TB.

## 8.4 Dos contatos

Não é conhecida a transmissão de MNT entre pessoas. Em tese, não é necessária a proteção dos familiares em relação à pessoa doente.

Entretanto, estudos recentes relataram transmissão potencial de *M. abscessus* subsp. *massiliense* entre pessoas com fibrose cística (92-94). Destaca-se que toda doença infecciosa pulmonar é passível de produzir gotículas infectantes. Portanto, assim como no caso de pessoas com doença causada por *M. tuberculosis*, espécies como *M. kansasii* têm potencial para serem transmitidas por via aérea.

## 8.5 Cuidados com espirômetros, fibrobroncoscópios e instrumentais

Em caso de pessoas com doenças por micobactérias que necessitem realizar espirometria, uma alternativa é utilizar espirômetros de turbina com bocal descartável, sistema aberto e a seco.

A hidrofobicidade das micobactérias está associada à capacidade de formar biofilmes, contribuindo para a sua permanência em determinados ambientes e resistência a desinfetantes e antimicrobianos. Falhas em procedimentos de esterilização possibilitam sua presença em soluções de uso médico, instrumentais e equipamentos. Essas falhas foram verificadas em diferentes situações que proporcionaram a ocorrência de surtos de infecções ou pseudoinfecções por MNT. Portanto, é recomendada limpeza mecânica (escovação dos materiais utilizados em exames e cirurgias), desinfecção com substâncias químicas ativas contra micobactérias e desinfecção térmica.

## 9

## SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE TRATAMENTOS ESPECIAIS DE TUBERCULOSE (SITE-TB)

As manifestações clínicas das doenças causadas por MNT são semelhantes ao quadro clínico da TB, dificultando o diagnóstico da doença e, conseqüentemente, gerando tratamentos prolongados e muitas vezes sem cura. Em grande parte das vezes, o diagnóstico de MNT só ocorre após o insucesso no tratamento para TB.

Apesar de as doenças causadas por MNT não serem de notificação compulsória, elas apresentam importância do ponto de vista da saúde pública, já que, ao serem confundidas com a TB, acabam por gerar retratamentos por recidiva e muitas vezes sequelas pulmonares irreversíveis e irreparáveis.

Desse modo, todo caso que tenha sido identificado a partir do diagnóstico diferencial de TB, com teste de cultura e identificação da espécie, deve ser notificado no SITE-TB (<http://sitetb.saude.gov.br/>) para fins de acompanhamento, bem como para liberação dos medicamentos necessários ao tratamento.

### 9.1 Definição de MNT para notificação no SITE-TB

- Casos com identificação de MNT pelos métodos laboratoriais e cultura para micobactéria com identificação de espécie, que foram identificados como diagnóstico diferencial de TB.

### 9.2 Notificação dos casos

As referências secundárias e terciárias são responsáveis por diagnosticar, tratar e acompanhar os casos de doença por MNT, dispensar medicamentos e fornecer orientações para seu tratamento.

Os casos de infecção por MNT identificados a partir do diagnóstico diferencial da TB devem ser notificados no SITE-TB (<http://sitetb.saude.gov.br/>). Os casos de MNT não devem ser notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). No entanto, se isso ocorrer, eles devem ser encerrados como “mudança de diagnóstico” no Sinan antes de serem notificados no SITE-TB (Anexo J). A liberação dos medicamentos para tratamento de casos de MNT está vinculada à notificação e à validação do caso no sistema.

A ficha de notificação divide-se nos seguintes blocos: identificação do indivíduo, dados de residência, dados de notificação, populações especiais, doenças e agravos associados, tratamentos anteriores para TB e MNT, exames complementares, tratamento e consulta atual. O boletim de acompanhamento compreende os seguintes blocos: identificação do indivíduo, exames complementares, consulta, tratamento e encerramento (Quadro 14).

**Quadro 14 – Bloco de informações e variáveis da ficha de notificação e do boletim de acompanhamento dos casos de MNT do SITE-TB (27)**

<b>Ficha de Notificação</b>	Identificação do indivíduo	Nome de registro, nome social, data de nascimento, sexo, gestante, raça/cor, escolaridade (anos de estudo), cartão nacional de saúde, nome da mãe e telefone
	Dados de residência	UF de origem, município de origem, unidade de saúde de origem, tipo de entrada (em caso de mudança de esquema, destacar o motivo), identificação da espécie (tipo de exame, data de coleta e do resultado), peso, altura, forma clínica e data do diagnóstico
	Populações especiais	Profissional de saúde, pessoa privada de liberdade, imigrante e pessoa em situação de rua
	Doenças e agravos associados	Aids, abuso de álcool, diabetes, hepatites virais (B/C), insuficiência renal/hemodiálise, neoplasia, silicose, tabagismo, transplantado(a) de medula óssea, transplantado(a) de órgão sólido, uso de corticoterapia prolongada, uso de drogas ilícitas, uso de imunobiológicos, doença estrutural do pulmão, fibrose cística, outra(o)
	Tratamentos anteriores	Histórico dos tratamentos anteriores para TB ou MNT; se sim, informar a data do início do tratamento, por mês e ano, os medicamentos utilizados e os resultados dos tratamentos
	Exames complementares	Exame de baciloscopia e cultura (material, data da coleta e do resultado), teste rápido molecular (data da coleta e do resultado), teste de suscetibilidade (descreve a sensibilidade ou resistência por fármaco testado), RX (data do RX), tomografia computadorizada (data da tomografia), HIV e TARV
	Tratamento atual	UF, município de tratamento, unidade de saúde de tratamento, data de início do tratamento e regime de tratamento
	Consulta atual	Data da consulta atual, data da próxima consulta, nome do profissional, função e observações

continua

conclusão

<b>Boletim de Acompanhamento</b>	Dados do caso	Nome do registro, nome social, unidade de saúde de tratamento, número no SITE-TB, telefone
	Exames complementares	Exame de baciloscopia e cultura (material, data da coleta e resultado), RX (data do RX), tomografia computadorizada (data da tomografia), HIV e TARV
	Consulta	Data da consulta atual e da próxima consulta, evolução clínica, peso, altura, se endereço atual diferente da notificação (município, UF, logradouro, número, bairro, complemento, regional de saúde do município e CEP)
	Doenças e agravos associados	Aids, abuso de álcool, diabetes, hepatites virais (B/C), insuficiência renal/hemodiálise, neoplasia, silicose, tabagismo, transplantado(a) de medula óssea, transplantado(a) de órgão sólido, uso de corticoterapia prolongada, uso de drogas ilícitas, uso de imunobiológicos, doença estrutural do pulmão, fibrose cística, outra(o)
	Reações adversas maiores	Acidose láctica, artralgia incapacitante, colite pseudomembranosa, deficiência visual, exantema ou hipersensibilidade grave, hepatotoxicidade, mielotoxicidade, alveolite alérgica extrínseca, broncoespasmo, convulsão, depressão, hemorragia digestiva, hipertensão intracraniana, nefrite intersticial, nefrotoxicidade, neurite periférica grave, ototoxicidade, pancreatite, prolongamento do intervalo QT, rash cutâneo, sintomas psicóticos e depressão, uveíte, neurite ótica, obstrução intestinal, pancitopenia, pneumonia por hipersensibilidade, rabdomiólise, síndrome de Stevens Johnson, tendinite grave e ruptura de tendão do calcâneo (tendão de Aquiles).

Todas as pessoas que atenderem à definição de caso devem ser notificadas no SITE-TB, independentemente do número de vezes que tenham sido diagnosticadas.

Para fins de vigilância, segue a classificação do tipo de entrada do caso ao ser notificado no SITE-TB.

### 9.3 Tipos de entrada

- **Caso novo de MNT:** qualquer pessoa que nunca se submeteu a tratamento para MNT ou o fez por menos de 30 dias. Casos que tenham sido tratados para MNT e posteriormente diagnosticados novamente com outra espécie de MNT devem ser notificados como caso novo;

- **Mudança de esquema:** caso de MNT que necessitou alterar o esquema de tratamento devido à presença de comorbidades ou efeitos adversos;
- **Após abandono de tratamento de MNT:** caso de MNT tratado anteriormente para MNT que deixou de tomar os medicamentos por 30 dias consecutivos ou mais;
- **Recidiva de MNT:** caso de MNT tratado anteriormente para MNT e que recebeu alta por cura comprovada ou por ter completado o tratamento;
- **Falência ao tratamento:** caso de MNT que apresentou falência ao tratamento para MNT.

## 9.4 Acompanhamento dos casos e gerenciamento dos medicamentos

O SITE-TB também possibilita o acompanhamento e o gerenciamento dos medicamentos utilizados no tratamento de MNT. As informações do caso, tais como resultados laboratoriais e consultas, devem ser preenchidas no mínimo trimestralmente, e as dispensações dos medicamentos, mensalmente, para que os dados estejam atualizados no momento da realização do pedido de medicamentos. Esse procedimento é continuamente realizado até o encerramento do caso. É importante manter atualizadas as notificações e o acompanhamento dos casos de MNT nesse sistema, a fim de possibilitar o cálculo adequado das quantidades de cada medicamento a serem enviadas aos serviços de referência.

Recomenda-se verificar os esquemas, datas de início e fim do tratamento, dose, frequência semanal e concentração de cada medicamento prescrito antes de realizar o pedido no sistema, que deve ser feito pelo profissional responsável pela gestão de medicamentos da unidade. Há necessidade de nova solicitação quando o estoque de qualquer medicamento atingir a quantidade para 30 dias de duração.

No SITE-TB, em situações de transferência de casos entre unidades de referência, não há necessidade de notificar novamente o indivíduo. A unidade de referência que transfere o caso deve selecionar a opção “transferência” e indicar o nome da referência de destino (situação somente possível entre referências/hospitais cadastrados no sistema). Além disso, essa unidade também pode realizar a transferência de medicamentos, se necessário.

A unidade de saúde receptora deverá aceitar a transferência do caso e, se necessário, dos medicamentos, e dar continuidade ao tratamento. Em caso de transferência dos medicamentos, é necessário remover a medicação do estoque atual e transferi-la para o serviço que irá receber a pessoa em tratamento. Após o término do tratamento, os casos de pessoas com doenças causadas por MNT devem ser encerrados por um dos critérios a seguir.



## 9.5 Tipos de encerramento

- **Cura:** neste manual, considera-se o achado de pelo menos duas culturas negativas, com intervalo de 30 dias, sem amostras positivas da espécie causadora, após a conversão da cultura até o final da terapia antimicobacteriana (12 meses após conversão);
- **Tratamento completo:** indivíduo que completou o tempo estipulado para o tratamento, com evolução clínica e radiológica favoráveis;
- **Abandono:** indivíduo que interrompeu o tratamento por 30 dias consecutivos ou mais;
- **Falência:** indivíduo com MNT com duas culturas positivas em meses consecutivos, ou com persistência de culturas positivas da espécie causadora por período igual ou superior a 12 meses de tratamento antimicobacteriano, enquanto ainda estiver em tratamento;
- **Óbito por MNT:** indivíduo cujo óbito foi causado por MNT, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM);
- **Óbito por outra causa:** indivíduo cujo óbito deveu-se a causas diferentes de MNT, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações do SIM;
- **Transferência para outro país:** indivíduo que é transferido para outro país. Casos transferidos para outros serviços de saúde no Brasil não devem ser encerrados como transferência;
- **Mudança de esquema:** indivíduo com MNT que necessita alterar o esquema já adotado, devido à presença de comorbidades ou efeitos adversos. A alteração de dois ou mais medicamentos (exceto piridoxina) é considerada mudança de esquema;
- **Mudança de diagnóstico:** indivíduo cujo diagnóstico foi elucidado no sentido de que não se tratava de doença causada por MNT;
- **Abandono primário:** indivíduo que fez uso de medicamento por menos de 30 dias e o interrompeu 30 dias consecutivos ou mais, ou quando diagnosticado não iniciou o tratamento.

# REFERÊNCIAS

1. DEVULDER, G.; PEROUSE DE MONTCLOS, M.; FLANDROIS, J. P. A multigene approach to phylogenetic analysis using the genus *Mycobacterium* as a model. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Reading, Inglaterra, v. 55, p. 293-302, Jan. 2005. Pt. 1.
2. TORTOLI, E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. **Clinical Microbiology and Infection**, Oxford, Inglaterra, v. 15, n. 10, p. 906-910, Oct. 2009.
3. RUNYON, E. H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. **Medical Clinics of North America**, Philadelphia, Pa., v. 43, n. 1, p. 273-290, Jan. 1959.
4. GUPTA, R. S.; LO, B.; SON, J. Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus *Mycobacterium* into an emended genus *Mycobacterium* and four novel genera. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 9, p. 67, Feb. 2018.
5. OREN, A.; GARRITY, G. M. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Reading, Inglaterra, v. 68, n. 7, p. 2137-2138, July 2018.
6. FALKINHAM, J. O. 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, US, v. 9, n. 2, p. 177-215, Apr. 1996.
7. KAPLAN, J. E. *et al.* Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, Ill., v. 30, p. S5-14, Apr. 2000. Supplement 1.
8. TORTOLI, E. The new mycobacteria: an update. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 48, n. 2, p. 159-178, Nov. 2006.
9. SAMPAIO, J. L. *et al.* An outbreak of keratitis caused by *Mycobacterium immunogenum*. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, US, v. 44, n. 9, p. 3201-3207, Sept. 2006.
10. LEÃO, S. C. *et al.* Epidemic of surgical-site infections by a single clone of rapidly growing mycobacteria in Brazil. **Future Microbiology**, London, v. 5, n. 6, p. 971-980, June 2010.

11. BROWN-ELLIOTT, B. A.; WALLACE JUNIOR, R. J. Nontuberculous mycobacteria. *In*: MAYHALL, C. G. (ed.). **Hospital Epidemiology and Infection Control**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. p. 593-608.
12. LEÃO, S. C. *et al.* **Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria**. Brugges: Vanden Broelle, 2004.
13. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA "PROF. ALEXANDRE VRANJAC" (SP). **Recomendações para o diagnóstico e tratamento das micobacterioses não tuberculosas no Estado de São Paulo**. São Paulo: CVE, 2005. Disponível em: [https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/doc/tb11\\_3mntsb.pdf](https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/doc/tb11_3mntsb.pdf). Acesso em: 19 out. 2021.
14. GRIFFITH, D. E. *et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 175, n. 4, p. 367-416, Feb. 2007.
15. ANDREJAK, C. *et al.* Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 181, n. 5, p. 514-521, Mar. 2010.
16. BRODE, S. K.; DALEY, C. L.; MARRAS, T. K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 18, n. 11, p. 1370-1377, Nov. 2014.
17. DONOHUE, M. J. Increasing nontuberculous mycobacteria reporting rates and species diversity identified in clinical laboratory reports. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 18, n. 1, p. 163, Apr. 2018.
18. NAMKOONG, H. *et al.* Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, **Japan. Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, Ga., v. 22, n. 6, p. 1116-1117, June 2016.
19. YOON, H. J.; CHOI, H. Y.; KI, M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 17, n. 1, p. 432, 2017.
20. DEAN, S. G. *et al.* Mycobacterial Testing Trends, United States, 2009-2015. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, Ga., v. 26, n. 9, p. 2243-2246, Sept. 2020.
21. PREVOTS, D. R. *et al.* Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an increasing burden with substantial costs. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, DK, v. 49, n. 4, p. 1700374, Apr. 2017.
22. MELLO, K. G. de *et al.* Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, Ga., v. 19, n. 3, p. 393-399, Mar. 2013.
23. LIMA, C. A. *et al.* Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondonia, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 108, n. 4, p. 457-462, June 2013.

24. MATOS, E. D. *et al.* Nontuberculosis mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Bahia: clinical epidemiological aspects. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 4, p. 296-304, Aug. 2004.
25. COSTA, A. R. F. da *et al.* Occurrence of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in an endemic area of tuberculosis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. e2340, July 2013.
26. CARNEIRO, M. D. S. *et al.* Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, DF, v. 44, n. 2, p. 106-111, Mar./Apr. 2018.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. **SITE-TB: Sistema de informação de tratamentos especiais de tuberculose**. Brasília, DF: MS: 2021. Disponível em: <http://sitetb.saude.gov.br/>. Acesso em: 5 out. 2021.
28. BOMBARDA, S. *et al.* **Recomendações para o diagnóstico e tratamento das micobacterioses não tuberculosas no Estado de São Paulo**. São Paulo: Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, 2019. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/doc/tb11\\_3mntsb.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/doc/tb11_3mntsb.pdf). Acesso em: 5 out. 2021.
29. KIM, R. D. *et al.* Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 178, n. 10, p. 1066-1074, 2008.
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF: MS, 2018.
31. HENKLE, E.; WINTHROP, K. L. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, Pa., v. 36, n. 1, p. 91-99, Mar. 2015.
32. HAWORTH, C. S. *et al.* British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). **BMJ Open Respiratory Research**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. e000242, 2017.
33. GLOBAL LABORATORY INITIATIVE. **GLI Practical Guide to TB Laboratory Strengthening**. [S. l.]: GLI, 2017. Disponível em: [http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI\\_practical\\_guide.pdf](http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf). Acesso em: 5 out. 2021.
34. ADELMAN, M. H.; ADDRIZZO-HARRIS, D. J. Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, PA, v. 24, n. 3, p. 212-219, May 2018.
35. STEINGART, K. R. *et al.* Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *The Lancet*. **Infectious Diseases**, New York, v. 6, n. 9, p. 570-581, Sept. 2006.

36. MURICY, E. C. *et al.* Differentiation between *Nocardia* spp. and *Mycobacterium* spp.: Critical aspects for bacteriological diagnosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 56, n. 5, p. 397-401, Sept./Oct. 2014.
37. PIERSIMONI, C.; SCARPARO, C. Pulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. **The Lancet. Infectious Diseases**, New York, v. 8, n. 5, p. 323-334, May 2008.
38. CHIMARA, E. *et al.* Reliable identification of mycobacterial species by PCR-restriction enzyme analysis (PRA)-hsp65 in a reference laboratory and elaboration of a sequencebased extended algorithm of PRA-hsp65 patterns. **BMC Microbiology**, [s. l.], v. 8, p. 48, Mar. 2008.
39. NASH, K. A.; BROWN-ELLIOTT, B. A.; WALLACE JUNIOR, R. J. A novel gene, erm(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Bethesda, Md., v. 53, n. 4, p. 1367-1376, Apr. 2009.
40. WANG, W. H. *et al.* A novel, rapid (within hours) culture-free diagnostic method for detecting live *Mycobacterium tuberculosis* with high sensitivity. **EBioMedicine**, [s. l.], v. 60, p. 103007, Oct. 2020.
41. YIN, X. *et al.* Commercial MPT64-based tests for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex: a metaanalysis. **The Journal of Infection**, London, v. 67, n. 5, p. 369-377, Nov. 2013.
42. HIRANO, K. *et al.* Mutations including IS6110 insertion in the gene encoding the MPB64 protein of Capilia TB-negative *Mycobacterium tuberculosis* isolates. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 42, n. 1, p. 390-392, Jan. 2004.
43. PIGNONE, M. *et al.* Identification of mycobacteria by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight ass spectrometry. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 44, n. 6, p. 1963-1970, June 2006.
44. HETTICK, J. M. *et al.* Proteomic profiling of intact mycobacteria by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 76, n. 19, p. 5769-5776, Oct. 2004.
45. SLANY, M.; PAVLIK, I. Molecular detection of nontuberculous mycobacteria: advantages and limits of a broad-range sequencing approach. **Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 268-276, 2012.
46. SOMOSKOVI, A.; SALFINGER, M. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification. **Clinics in Laboratory Medicine**, Philadelphia, v. 34, n. 2, p. 271-295, June 2014.
47. SAMPER, S.; GONZALEZ-MARTIN, J. Microbiological diagnosis of infections caused by the genus *Mycobacterium*. **Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica (English ed.)**, Barcelona, v. 36, n. 2, p. 104-111, Feb. 2018.

48. FORBES, B. A. *et al.* Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, US, v. 31, n. 2, p. e00038-17, Jan. 2018.
49. TELENTI, A. *et al.* Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 31, n. 2, p. 175-178, Feb. 1993.
50. POURAHMAD, F. *et al.* Comparative evaluation of Polymerase Chain Reaction-Restriction Enzyme Analysis (PRA) and sequencing of heat shock protein 65 (hsp65) gene for identification of aquatic mycobacteria. **Journal of Microbiological Methods**, Amsterdam, v. 76, n. 2, p. 128-135, Feb. 2009.
51. XU, Y. *et al.* Rapid identification of clinically relevant *Mycobacterium* species by multicolor melting curve analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 57, n. 1, p. e01096-18, Jan. 2019.
52. LAWN, S. D.; NICOL, M. P. Xpert(R) MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. **Future Microbiology**, London, v. 6, n. 9, p. 1067-1082, Sept. 2011.
53. AREND, S. M.; VAN SOOLINGEN, D. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra: a matter of dead or alive. **The Lancet. Infectious Diseases**, New York, v. 18, n. 1, p. 8-10, Jan. 2018.
54. RINGUET, H. *et al.* hsp65 sequencing for identification of rapidly growing mycobacteria. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 37, n. 3, p. 852-857, Mar. 1999.
55. FROTHINGHAM, R.; WILSON, K. H. Sequence-based differentiation of strains in the *Mycobacterium avium* complex. **Journal of Bacteriology**, Washington, US, v. 175, n. 10, p. 2818-2825, May 1993.
56. ADÉKAMBI, T.; DRANCOURT, M. Dissection of phylogenetic relationships among 19 rapidly growing *Mycobacterium* species by 16S rRNA, hsp65, sodA, recA and rpoB gene sequencing. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, Reading**, Inglaterra, v. 54, p. 2095-2105, Nov. 2004. Pt. 6.
57. TURENNE, C. Y. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution. **Infection, Genetics and Evolution**, Amsterdam, v. 72, p. 159-168, Aug. 2019.
58. QUAN, T. P. *et al.* Evaluation of whole-genome sequencing for *Mycobacterial* species identification and drug susceptibility testing in a clinical setting: a large-scale prospective assessment of performance against Line Probe assays and phenotyping. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 56, n. 2, p. e01480-17, Jan. 2018.

59. DAI, J.; CHEN, Y.; LAUZARDO, M. Web-accessible database of hsp65 sequences from *Mycobacterium* reference strains. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 49, n. 6, p. 2296-2303, June 2011.
60. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes**: Approved Standard. 2nd ed. Wayne, PA: CLSI, 2011. (CLSI document M24-A2).
61. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes**: Approved Standard. 3th ed. Wayne, PA: CLSI, 2018. (NCCLS document M24).
62. GUGLIELMETTI, L. *et al.* Human infections due to nontuberculous mycobacteria: the infectious diseases and clinical microbiology specialists' point of view. **Future Microbiology**, London, v. 10, n. 9, p. 1467-1483, 2015.
63. VAN INGEN, J. *et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease treatment. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 186, n. 6, p. 559-565, Sept. 2012.
64. DALEY, C. L. *et al.* Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, DK, v. 56, n. 1, p. 2000535, July 2020.
65. BROWN-ELLIOTT, B. A.; NASH, K. A.; WALLACE JUNIOR, R. J. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 25, n. 3, p. 545-582, July 2012.
66. MARTINEZ, S.; MCADAMS, H. P.; BATCHU, C. S. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. **American Journal of Roentgenology**, New York, v. 189, n. 1, p. 177-186, July 2007.
67. FIELD, S. K.; COWIE, R. L. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. **Chest**, Chicago, v. 129, n. 6, p. 1653-1672, June 2006.
68. KWON, Y. S.; KOH, W. J. Distinguishing between pulmonary tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 18, n. 6, p. 633, June 2014.
69. MARCHEVSKY, A. *et al.* The spectrum of pathology of nontuberculous mycobacterial infections in open-lung biopsy specimens. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 78, n. 5, p. 695-700, Nov. 1982.
70. MUKHOPADHYAY, S. **Non-Neoplastic Pulmonary Pathology**: An algorithmic approach to hystologic findings in the lung. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2016.

71. FARHI, D. C.; MASON, U. G. 3rd; HORSBURGH JUNIOR, C. R. Pathologic findings in disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection. A report of 11 cases. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 85, n. 1, p. 67-72, Jan. 1986.
72. SOOD, A. *et al.* Hypersensitivity pneumonitis-like granulomatous lung disease with nontuberculous mycobacteria from exposure to hot water aerosols. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, NC, v. 115, n. 2, p. 262-266, Feb. 2007.
73. MUKHOPADHYAY, S. *et al.* Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 65, n. 1, p. 51-57, Jan. 2012.
74. SOLIS, O. G. *et al.* Pseudogaucher cells in *Mycobacterium avium* intracellulare infections in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 85, n. 2, p. 233-235, Feb. 1986.
75. JANNOTTA, F. S.; SIDAWY, M. K. The recognition of mycobacterial infections by intraoperative cytology in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, Ill., v. 113, n. 10, p. 1120-1123, Oct. 1989.
76. MUKHOPADHYAY, S.; DOXTADER, E. E. Visibility of *Histoplasma* within histiocytes on hematoxylin and eosin distinguishes disseminated histoplasmosis from other forms of pulmonary histoplasmosis. **Human Pathology**, Philadelphia, Pa., v. 44, n. 10, p. 2346-2352, Oct. 2013.
77. SMITH, M. B. *et al.* Pathologic features of *Mycobacterium kansasii* infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, Ill., v. 127, n. 5, p. 554-560, May 2003.
78. MUKHOPADHYAY, S. Role of histology in the diagnosis of infectious causes of granulomatous lung disease. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, PA, v. 17, n. 3, p. 189-196, May 2011.
79. SCHULZ, S. *et al.* Species identification of mycobacteria in paraffin-embedded tissues: frequente detection of nontuberculous mycobacteria. **Modern Pathology**, Baltimore, Md., v. 18, n. 2, p. 274-282, 2005.
80. GHOSSEIN, R. A. *et al.* Rapid detection and species identification of mycobacteria in paraffin-embedded tissues by polymerase chain reaction. **Diagnostic Molecular Pathology: American Journal of Surgical Pathology**, Part B, New York, v. 1, n. 3, p. 185-191, Sept. 1992.
81. VAN INGEN, J. *et al.* A definition of the *Mycobacterium avium* complex for taxonomical and clinical purposes, a review. **International Journal of Systematic And Evolutionary Microbiology**, Reading, Inglaterra, v. 68, n. 11, p. 3666-3677, Nov. 2018.



82. TORTOLI, E. *et al.* Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Reading, Inglaterra, v. 66, n. 11, p. 4471-4479, Nov. 2016.

83. BROWN-ELLIOTT, B. A.; PHILLEY, J. V. Rapidly Growing *Mycobacteria*. **Microbiology Spectrum**, Washington, DC, v. 5, n. 1, Jan. 2017. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016>. Acesso em: 22 out. 2021.

84. LONGWORTH, S. A.; DALY, J. S. Practice ASTIDCo. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, DK, v. 33, n. 9, p. e13588, Sept. 2019.

85. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, DF: MS, 2019.

86. SHULHA, J. A.; ESCALANTE, P.; WILSON, J. W. Pharmacotherapy Approaches in Nontuberculous *Mycobacteria* Infections. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, Minn., v. 94, n. 8, p. 1567-1581, Aug. 2019.

87. GLOBAL LABORATORY INITIATIVE. **Laboratory Safety: the handbook**. Geneva: GLI Working Group Secretariat, 2019. Disponível em: [http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TB%20Safety\\_RGB\\_lo\\_res%20%20pdf%20FINAL.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TB%20Safety_RGB_lo_res%20%20pdf%20FINAL.pdf). Acesso em: 5 out. 2021.

88. MILLER, J. M. *et al.* Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories. Recommendations of a CDC-convened, Biosafety Blue Ribbon Panel. **MMWR Supplements**, Atlanta, Ga, v. 61, n. 1, p. 1-102, Jan. 2012.

89. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Manual de biossegurança para laboratórios de tuberculose**. Genebra: OMS, 2013.

90. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory biosafety manual**. 3rd ed. Geneva: WHO, 2004. Disponível em: <https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/en/Biosafety7.pdf>. Acesso em: 5 out. 2021.

91. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tuberculosis laboratory biosafety manual**. Geneva: WHO, 2012. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638\\_eng.pdf;jsessionid=5497256687374ACCB5AE4E260D609F4?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638_eng.pdf;jsessionid=5497256687374ACCB5AE4E260D609F4?sequence=1). Acesso em: 5 out. 2021.

92. BRYANT, J. M. *et al.* Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. **The Lancet**, London, v. 381, n. 9877, p. 1551-1560, May 2013.

93. AITKEN, M. L. *et al.* Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus subspecies massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 185, n. 2, p. 231-232, Jan. 2012.
94. BRYANT, J. M. *et al.* Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. **Science**, New York, v. 354, n. 6313, p. 751-757, Nov. 2016.

# BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

BOMBARDA, S.; SEISCENTO, M. Diagnóstico da tuberculose: imagem, sorologias, métodos moleculares e outros. *In*: ARAKAKI, J.; PEREIRA, M.; NASCIMENTO, O. (ed.). **Infecções respiratórias**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 279-290.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose**. Brasília, DF: MS, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. Brasília, DF: MS, 2008. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_laboratorial\\_tuberculose.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf). Acesso em: 19 out. 2021.

BROWN-ELLIOTT, B. A. *et al.* In vitro activity of amikacin against isolates of Mycobacterium avium complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, US, v. 51, n. 10, p. 3389-3394, Oct. 2013.

CAPONE, R. B. *et al.* Tomographic aspects of advanced active pulmonary tuberculosis and evaluation of sequelae following treatment. **Pulmonary Medicine**, Cairo, v. 2017, p. 9876768, 2017.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Protection of laboratory workers from occupational acquired infections**: Approved guideline. Wayne, PA: CLSI, 2014.

DE GROOTE, M. A.; HUITT, G. Infections due to rapidly growing mycobacteria. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 42, n. 12, p. 1756-1763, June 2006.

FALKINHAM, J. O. 3rd. Current epidemiologic trends of the nontuberculous mycobacteria (NTM). **Current Environmental Health Reports**, Switzerland, v. 3, n. 2, p. 161-167, June 2016.

GARAY, S. M. Pulmonary tuberculosis. *In*: ROM, W. N.; GARAY, S. M. (ed.). **Tuberculosis**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006.

HANSELL, D. *et al.* Imaging of disease of the chest. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.

HOEFSLOOT, W. *et al.* The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonar samples: an NTM-NET collaborative study. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, DK, v. 42, n. 6, p. 1604-1613, Dec. 2013.

KIM, T. S. *et al.* Hypothesis on the evolution of cavitary lesions in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection: thin-section CT and histopathologic correlation. **American Journal of Roentgenology**, New York, v. 184, n. 4, p. 1247-1252, Apr. 2005.

KOH, W. J. *et al.* Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. **Radiology**, Easton, Pa., v. 235, n. 1, p. 282-288, Apr. 2005.

- LAKE, M. A. *et al.* "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. **BMC Medicine**, London, v. 14, p. 54, Mar. 2016.
- LOPEZ-VARELA, E. *et al.* Non-tuberculous mycobacteria in children: muddying the waters of tuberculosis diagnosis. *The Lancet*. **Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 3, n. 3, p. 244-256, Mar. 2015.
- MOGAMI, R. *et al.* Pulmonary infection caused by *Mycobacterium kansasii*: findings on computed tomography of the chest. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 209-213, July/Ago. 2016.
- MUKHOPADHYAY, S.; GAL, A. A. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 134, n. 5, p. 667-690, May 2010.
- MÜLLER, N. L.; FRANQUET, T.; LEE, K. S. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *In*: MÜLLER, N. L.; FRANQUET, T.; LEE, K. S. (ed.). **Imaging of pulmonary infections**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.
- PATZ JUNIOR, E. F.; SWENSEN, S. J.; ERASMUS, J. Pulmonary manifestations of nontuberculous *Mycobacterium*. **Radiologic Clinics of North America**, Philadelphia, Pa., v. 33, n. 4, p. 719-729, July 1995.
- RESEARCH COMMITTEE OF THE BRITISH THORACIC SOCIETY. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium* intracellulare, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. **Thorax**, London, v. 56, n. 3, p. 167-172, Mar. 2001.
- STOUT, J. E.; KOH, W. J.; YEW, W. W. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, Canada, v. 45, p. 123-134, Apr. 2016.
- VAN INGEN, J. *et al.* In vitro drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous *Mycobacterium* isolates of 49 species in The Netherlands. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 35, n. 2, p. 169-173, Feb. 2010.
- VAN INGEN, J. *et al.* Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: the NTM-NET consensus statement. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, DK, v. 51, n. 3, p. 1800170, Mar. 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory services in tuberculosis control**. Geneva: WHO, 1998. Part III: Culture.
- YUAN, M. K. *et al.* Comparative chest computed tomography findings of non-tuberculous mycobacterial lung diseases and pulmonary tuberculosis in patients with acid fast bacilli smearpositive sputum. **BMC Pulmonary Medicine**, London, v. 14, p. 65, Apr. 2014.

# GLOSSÁRIO

<b>Abandono de tratamento</b>	Situação em que a pessoa com MNT deixa de comparecer à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos, após a data prevista para o seu retorno.
<b>Amostra</b>	Uma parte representativa de um todo obtida para estudo e caracterização (espécime).
<b>Cepa</b>	Microrganismo (estirpe bacteriana) caracterizado fenotípica e geneticamente.
<b>Conversão da cultura</b>	Situação em que a pessoa em tratamento para MNT apresenta três culturas consecutivas negativas de amostras respiratórias coletadas com intervalo de pelo menos quatro semanas, durante tratamento antimicrobiano (a data da amostra da primeira cultura negativa é então a data da conversão da cultura).
<b>Cura</b>	Definição ainda incerta na literatura. Neste manual, considera-se o achado de pelo menos duas culturas negativas, com intervalo de 30 dias, sem amostras positivas da espécie causadora, após a conversão da cultura até o final da terapia antimicobacteriana (12 meses após conversão).
<b>Falência</b>	Ausência de melhora clínica, radiológica e bacteriológica após seis meses de tratamento ou de conversão bacteriológica após 12 meses, ou reemergência de duas culturas positivas em meses consecutivos, ou persistência de culturas positivas da espécie causadora por período igual ou superior a 12 meses de tratamento antimicobacteriano, enquanto a pessoa com MNT ainda estiver em tratamento.
<b>Interrupção do tratamento</b>	Interrupção do tratamento pelo médico ou pela pessoa com MNT, sem configurar abandono.
<b>Isolado</b>	Cultura pura de estirpe bacteriana obtida de amostra clínica ou ambiental.
<b>Micobacteriose</b>	Doença causada por micobactérias não tuberculosas.
<b>Óbito</b>	Morte por qualquer causa, durante o tratamento da MNT
<b>Recidiva</b>	Emergência de pelo menos duas culturas positivas com a mesma cepa da espécie causadora após o final do tratamento.
<b>Tratamento completo</b>	Melhora clínica e radiológica durante o tratamento medicamentoso, mantido até o final, mesmo sem culturas disponíveis para provar conversão da cultura e comprovar cura microbiológica.

# ANEXOS

## Anexo A – Principais espécies de MNT de acordo com sua velocidade de crescimento, produção de pigmento e patogenicidade (1)

Velocidade de crescimento	Grupo	Produção de pigmento	Patógenos oportunistas	Saprófitas <sup>(a)</sup>
Lento	1	Fotocromogênicas <sup>(b)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. kansasii</i></li> <li>• <i>M. marinum</i></li> <li>• <i>M. simiae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. asiaticum</i></li> </ul>
	2	Escotocromogênicas <sup>(c)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. szulgai</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. scrofulaceum</i></li> <li>• <i>M. goodii</i></li> </ul>
	3	Não cromogênicas <sup>(d)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complexo <i>M. avium</i></li> <li>• <i>M. intracellulare</i></li> <li>• <i>M. chimaera</i></li> <li>• <i>M. mucogenicum</i></li> <li>• <i>M. haemophilum</i></li> <li>• <i>M. ulcerans</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complexo <i>M. terrae</i></li> <li>• <i>M. malmoense</i></li> <li>• <i>M. genavense</i></li> <li>• <i>M. xenopi</i></li> <li>• <i>M. nonchromogenicum</i></li> </ul>
Rápido <sup>(e)</sup>	4		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo <i>M. abscessus</i></li> <li>• <i>M. fortuitum</i></li> <li>• <i>M. chelonae</i></li> <li>• <i>M. franklinii</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. peregrinum</i></li> <li>• <i>M. smegmatis</i></li> <li>• <i>M. vaccae</i></li> </ul>

<sup>(a)</sup> Saprófitas: podem ser isoladas em material clínico, mas há necessidade de novos isolamentos para confirmar infecção.

<sup>(b)</sup> Fotocromogênicas: produzem pigmento amarelo-laranja apenas em presença de luz.

<sup>(c)</sup> Escotocromogênicas: produzem pigmento amarelo-laranja, independentemente de serem cultivadas no escuro ou na luz.

<sup>(d)</sup> Não cromogênicas: nunca produzem pigmento, independentemente das condições da cultura.

<sup>(e)</sup> Crescimento rápido: apresentam colônias visíveis em meio sólido até sete dias.

### REFERÊNCIA

1. RUNYON, E. H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. **The Medical Clinics of North America**, Philadelphia, PA, v. 43, n. 1, p. 273-290, Jan. 1959.

## Anexo B – Número de casos novos de MNT, segundo local de residência e espécie de micobactéria. Brasil, 2013-2019

	CMA <sup>(a)</sup>	Complexo <i>M. abscessus</i>	Complexo <i>M. fortuitum</i>	<i>M. kansasii</i>	Outras <sup>(b)</sup>
<b>Centro-Oeste</b>	<b>41</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>58</b>
Distrito Federal	3	3	0	0	5
Goiás	26	10	0	5	29
Mato Grosso	10	5	1	1	11
Mato Grosso do Sul	2	1	1	0	13
<b>Nordeste</b>	<b>47</b>	<b>72</b>	<b>30</b>	<b>78</b>	<b>147</b>
Alagoas	1	7	1	6	7
Bahia	9	18	10	48	36
Ceará	3	11	7	3	46
Maranhão	8	3	2	0	5
Paraíba	3	4	0	0	15
Pernambuco	20	13	4	17	9
Piauí	3	12	4	3	23
Rio Grande do Norte	0	2	1	1	3
Sergipe	0	2	1	0	3
<b>Norte</b>	<b>41</b>	<b>36</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>129</b>
Acre	1	1	0	0	3
Amapá	1	1	0	0	5
Amazonas	3	9	2	0	42
Pará	28	19	5	0	55
Rondônia	5	4	1	0	9
Roraima	2	2	1	0	4
Tocantins	1	0	0	0	11
<b>Sudeste</b>	<b>352</b>	<b>165</b>	<b>69</b>	<b>487</b>	<b>482</b>
Espírito Santo	6	12	0	19	9
Minas Gerais	39	11	6	46	28
Rio de Janeiro	68	58	22	151	166
São Paulo	239	84	41	271	279
<b>Sul</b>	<b>131</b>	<b>47</b>	<b>11</b>	<b>51</b>	<b>221</b>
Paraná	48	5	2	19	79
Rio Grande do Sul	59	19	3	21	111
Santa Catarina	24	23	6	11	31
<b>Brasil</b>	<b>612</b>	<b>339</b>	<b>121</b>	<b>622</b>	<b>1.037</b>

Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB 2020).

<sup>(a)</sup> CMA = Complexo *Mycobacterium avium*.

<sup>(b)</sup> Outras: representam espécies não identificadas ou informação não preenchida no sistema (n=567) ou menos frequentes no sistema, sendo elas: *M. asiaticum*, *M. chelonae*, *M. chimaera*, *M. genavense*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. immunogenum*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. smegmatis*, *M. szulgai*, Complexo *M. terrae*.

## Anexo C – Principais métodos usados no diagnóstico laboratorial de micobactérias

Etapas	Método	Tempo de execução <sup>(a)</sup>	Vantagens	Desvantagens
<b>Diagnóstico</b>	Baciloscopia	30 min.	Deteção do doente bacilífero	Não diferencia CMTB de MNT
	Cultura	Sólida: 60 dias Líquida: 42 dias	Deteção da pessoa com doença ativa	Método lento e trabalhoso
<b>Identificação</b>	Fenotípico/bioquímico	25 dias a 3 meses	Auxilia e corrobora a identificação por outros métodos	Método lento e trabalhoso Não identifica todas as espécies conhecidas
	Teste imunocromatográfico MPT64	15 min.	Permite diferenciar CMTB (resultado +) de MNT (resultado -)	Resultados falso-negativos podem ocorrer
	MALDI-TOF MS	Minutos	Teste rápido	Alto custo do equipamento Necessita validação
	Testes comerciais (AccuProbe, INNO-LiPA, GenoType, SpeedOligo) <sup>(b)</sup>	2 horas a 2 dias	Sistemas validados	Custo elevado Não identificam todas as espécies conhecidas
	PCR-Restriction Enzyme Analysis (PRA) (sequências usadas: hsp65, ITS, rpoB, dnaJ)	2 dias	Permite identificação relativamente rápida das espécies mais comuns	Não identifica todas as espécies Método não automatizado Interpretação subjetiva
	PCR em tempo real (MeltPro Mycobacteria identification kit)	Horas	Deteção imediata do produto de PCR	Técnicas in house
	GeneXpert MTB	Horas	Permite diferenciar CMTB (resultado +) de MNT (resultado -)	Resultado negativo leva à necessidade de realizar cultura e identificação
	Sequenciamento de DNA (alvos: 16S rDNA, rpoB, sodA, recA, hsp65 e ITS)	7 dias	Padrão-ouro para identificação de micobactérias	Muitas sequências depositadas em bancos de dados não foram validadas
	Sequenciamento de genomas completos	10 dias	Tem potencial para permitir a identificação de todas as espécies conhecidas	Custo elevado Pouco disponível em rotina
<b>Teste de suscetibilidade aos fármacos</b>	MIC	MCR: 3 dias MCL: 7 dias	Padronizado (CLSI)	Padronização somente para algumas espécies clinicamente relevantes

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Após o crescimento em cultivo.

<sup>(b)</sup> Espécies identificadas:

AccuProbe: *M. avium*, *M. inTracellulare*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, Complexo *M. avium*, Complexo *M. tuberculosis*.

INNO-LiPa MYCOBACTERIA v2: Complexo *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. genavense*, *M. simiae*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. celatum*, *MAIS*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*, Complexo *M. chelonae*, Complexo *M. fortuitum* e *M. smegmatis*.

GenoType Mycobacterium CM: *M. avium*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. marinum*-*M. ulcerans*, *M. szulgai*, Complexo *M. tuberculosis* e *M. xenopi*.

GenoType Mycobacterium AS: *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum* e *M. shimoidei*.

GenoType NTM-DR: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. chelonae*, *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* e *M. abscessus* subsp. *bolletii*.

SpeedOligo MYCOBACTERIA: *M. abscessus*, *M. marinum*-*M. ulcerans*, *M. kansasii*, Complexo *M. tuberculosis*, *M. xenopi*, *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. gordonae*, *M. interjectum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* e *M. peregrinum*.

MeltPro Mycobacteria identification kit: *M. chelonae*, Complexo *M. tuberculosis*, *M. scrofulaceum*, *M. bovis*/BCG, *M. smegmatis*, *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. lentiflavum*, *M. simiae*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. marinum*-*M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. szulgai*.



## Anexo D – Características macroscópicas de tuberculose pulmonar e doença pulmonar por MNT (7)

Achados macroscópicos	Pulmão TB	Pulmão MNT
Nódulo necrótico ou massa em pulmão	Comum, geralmente com foco pequeno (foco de Ghon) (2); tem predileção pelos lobos superiores	Nódulo necrótico solitário (1)
Nódulo necrótico no pulmão e nódulo necrótico ou calcificado nos linfonodos regionais ipsilaterais (hilares)	Comum. Essa combinação é conhecida como complexo primário, Complexo de Ranke ou de Ghon (2)	Comum (84,2%) (4,5). O envolvimento dos linfonodos hilares pode ser menos frequente (1,4)
Nódulos pulmonares com necrose “tipo queijo” (caseosa)	Comum. Pequenos ou grandes, solitários ou múltiplos (3), unilaterais ou bilaterais. Um nódulo solitário do tipo tumoral causado pela tuberculose é um tuberculoma	Comum. Nódulos pulmonares solitários podem ocorrer (1)
Nódulos ou massas que podem formar cavidades	Comum (tuberculose escavada)	Comum (68,4%) (4,5)
Pequenos nódulos podem coalescer em grandes massas	Comum	Comum
Bronquiectasias podem se desenvolver	Comum (bronquiectasia tuberculosa)	Comum
Envolvimento pleural	Comum	Comum (4,5)
Doença disseminada envolvendo pulmões, com pequenos nódulos bilaterais distribuídos aleatoriamente (1–2mm)	Incomum, mas bastante característico (tuberculose disseminada ou miliar) (6)	Raro
Fibrose	Comum	Muito frequente (5)
Calcificação	Comum	Comum (31,6%)

## REFERÊNCIAS

1. MARCHEVSKY, A. *et al.* The spectrum of pathology of nontuberculous mycobacterial infections in open-lung biopsy specimens. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 78, n. 5, p. 695-700, Nov. 1982.
2. OBER, W. B. Ghon but not forgotten: Anton Ghon and his complex. **Pathology Annual**, New York, v. 18, p. 79-85, 1983. Part 2.
3. SEKOSAN, M. *et al.* Spindle cell pseudotumors in the lungs due to Mycobacterium tuberculosis in a transplant patient. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 18, n. 10, p. 1065-1068, 1994.
4. MERCKX, J. J.; SOULE, E. H.; KARLSON, A. G. The histopathology of lesions caused by infection with unclassified acid-fast bacteria in man: Report of 25 cases. **The American Journal of Clinical Pathology**, New York, v. 41, p. 244-255, 1964.
5. SNIJDER, J. Histopathology of pulmonary lesions caused by atypical mycobacteria. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, London, v. 90, n. 1, p. 65-73, July 1965.
6. GEPPERT, E. F.; LEFF, A. The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 139, n. 12, p. 1381-1383, Dec. 1979.
7. JAIN, D. *et al.* Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists. **Seminars in Diagnostic Pathology**, Philadelphia, Pa., v. 34, n. 6, p. 518-529, Nov. 2017.

## Anexo E – Características microscópicas na tuberculose pulmonar e na doença pulmonar por MNT (8)

Caraterísticas microscópicas	Pulmão TB	Pulmão MNT
Granulomas necrosantes	Achado microscópico mais comum. Não específico de tuberculose	Achado microscópico mais comum, principalmente em indivíduos sem aids. A aparência microscópica é indistinguível daquela da tuberculose (1,3)
Necrose eosinofílica	Comum. Não específica de tuberculose	Comum (1,3)
Necrose suja (basofílica, rica em detritos nucleares)	Comum	Comum
Necrose supurativa (com presença de neutrófilos)	Pode ocorrer	Pode ocorrer (2)
Necrose geográfica (com contornos irregulares)	Pode ocorrer	Pode ocorrer
Células gigantes multinucleadas	Comum. Tipo Langhans, mas não é variável	Comum. Inclui tipo Langhans (6); células gigantes podem ser numerosas e conter inclusões (5)
Bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)	Sim, em necrose (mais comum), histiócitos epitelioides, células gigantes multinucleadas ou histiócitos normais, células gigantes multinucleadas ou histiocitos comuns	Sim, em necrose (mais comum), células epitelioides, células gigantes multinucleadas ou histiócitos comuns  A ausência de BAAR em amostras histológicas não exclui doença por MNT
Número variado de granulomas sem necrose ou associados a granulomas com necrose	Comum	Comum
Broncopneumonia: neutrófilos, fibrina e histiócitos no espaço aéreo	Ocorre (9)	Incomum
Traqueobronquite, bronquiolite: granulomas na parede de vias aéreas	Comum (10)	Comum [98]; as vias aéreas podem conter apenas células gigantes dispersas
Bronquiectasias: dilatadas e sempre inflamadas brônquios envolvidos por inflamação granulomatosa	Comum	Comum
Pleurite: envolvimento da pleura pela presença de granulomas	Muito comum	Menos comum

continua

conclusão

Caraterísticas microscópicas	Pulmão TB	Pulmão MNT
Doença miliar: minúsculos granulomas distribuídos aleatoriamente com necrose variável	Ocorre (7)	Raro
Camadas de histiócitos contendo grande número de BAAR no citoplasma	Incomum	Reação característica bem descrita em pessoas com aids e baixa contagem de CD4; correlaciona-se com doença (2)
Pseudotumor de células fusiformes contendo numerosas BAAR intracitoplasmáticas	Raro (4)	Vários casos relatados (3)
Pneumonia em organização com granulomas	Comum	Comum (1)
Vasculite sem necrose	Pode ser proeminente e imitar granulomatose linfomatoide em imunocomprometidos	Pode ocorrer e simular vasculite verdadeira
Granulomas necrosantes com eosinofilia	Raro, mas ocorre	Pode ocorrer (2)
Fibrose (lesões anteriores)	Sim	Sim
Calcificação (lesões antigas)	Sim, comum	Sim
BAAR bordas delimitadas	Sim	Sim (6)
BAAR bordas proeminentes	Incomum	Incomum (exceção <i>M. kansasii</i> )

## REFERÊNCIAS

- MARCHEVSKY, A. *et al.* The spectrum of pathology of nontuberculous mycobacterial infections in open-lung biopsy specimens. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 78, n. 5, p. 695-700, Nov. 1982.
- FARHI, D. C.; MASON, U. G. 3rd; HORSBURGH JUNIOR, C. R. Pathologic findings in disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. A report of 11 cases. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 85, n. 1, p. 67-72, Jan. 1986.
- SCHULZ, S. *et al.* Species identification of mycobacteria in paraffin-embedded tissues: frequente detection of nontuberculous mycobacteria. **Modern Pathology**, Baltimore, Md., v. 18, n. 2, p. 274-282, 2005.
- SEKOSAN, M. *et al.* Spindle cell pseudotumors in the lungs due to *Mycobacterium tuberculosis* in a transplant patient. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 18, n. 10, p. 1065-1068, 1994.
- MERCKX, J. J.; SOULE, E. H.; KARLSON, A. G. The histopathology of lesions caused by infection with unclassified acid-fast bacteria in man: Report of 25 cases. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, Ohio, v. 41, p. 244-255, 1964.
- SNIJDER, J. Histopathology of pulmonary lesions caused by atypical mycobacteria. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, London, v. 90, n. 1, p. 65-73, 1965.
- GEPPERT, E. F.; LEFF, A. The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 139, n. 12, p. 1381-1383, Dec. 1979.
- JAIN, D. *et al.* Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists. **Seminars in Diagnostic Pathology**, Philadelphia, Pa., v. 34, n. 6, p. 518-529, Nov. 2017.
- NAYAK, N. C. *et al.* The pulmonary tuberculous lesion in North India: a study in medico-legal autopsies. I. Incidence, nature, and evolution. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 101, n. 1, p. 1-17, Jan. 1970.
- VAN DEN BRANDE, P. M. *et al.* Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 150, n. 10, p. 2105-2108, Oct. 1990.

## Anexo F – Quadro posológico dos medicamentos para tratamento das doenças por MNT

Medicamento	Dose	Dose máxima	Observações
Am	15-20mg/kg/dia diariamente ou 15-25mg/kg/dia, 3x/semana	1.000mg/dia	Pessoa >60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal: 10mg/Kg/dia, máximo de 750 mg/dia
Am inalatória	500mg 1 ou 2x/dia	1.000 mg/dia	Diluir o conteúdo de 1 frasco em 5mL de soro fisiológico 0,9%. Antes da inalação, utilizar um broncodilatador
AZ	10mg/kg	500mg 3x/semana	
Cfz	3 a 5mg/kg/dia	100mg/dia	
Cla	7,5mg/kg/dia de 12/12h	500mg de 12/12h	Pessoa <50Kg ou >70 anos: reduzir a dose para 250mg de 12/12h ou 500mg/dia por intolerância gástrica
Cpx			
E	15mg/kg/dia	1.200mg/dia	
Ert			Deve ser utilizado intramuscular uma vez ao dia
H	5-10mg/kg/dia	300mg/dia	
Imp/ cilastatina	15mg/kg/dia de 12/12h	1.000mg imipenem/1.000mg de cilastatina 2x/dia	
Lfx	10 a 15mg/kg/dia	1.000mg/dia	
Lzd	10mg/kg ou 600mg/dia	600mg/dia	Quando houver efeitos adversos moderados, utilizar doses intermitentes em dias alternados. Disponível em apresentação oral e injetável
Mfx	7,5mg/kg/dia	400mg/dia	
R	15mg/kg/dia	600mg/dia	
Rfb (com inibidor de protease)	2,5-5mg/kg	150 mg/dia	Quando usada juntamente com inibidor de protease (coinfecção TB-HIV), a dose deve ser reduzida para a metade
Rfb (sem inibidor de protease)	5-10mg/kg/dia	300mg/dia	
S	12-18mg/kg/dia	1.000mg/dia	Pessoa >60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal: 10mg/Kg/dia, máximo de 750 mg/dia
SMT/TMP	10 a 20mg de trimetoprima/dia	960mg de 12/12h	
Tgc	50mg de 12/12h	50mg de 12/12h	

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

## Anexo G – Segurança dos fármacos em gestantes

Medicamento	Segurança <sup>(a)</sup>	Comentários
Am	D	Não recomendado. Toxicidade no desenvolvimento fetal (surdez congênita)
Cfz	C	Não recomendado. Estudos limitados
Cl	C	Usar com cautela quando essencial
E	B	Experiências em gestantes demonstram segurança
Fluoroquinolonas (Cpx, Lfx, Mfx)	C	Usar com cautela quando essencial. O efeito adverso apresentado justifica seu uso
H	C	Experiências em gestantes demonstram segurança. Usar piridoxina (vitamina B6) durante a gestação
Lzd	C	Não recomendado. Estudos limitados
R	C	Experiências em gestantes demonstram segurança
Rfb	B	Não recomendado. Estudos limitados
S	D	Evitar uso. Toxicidade no desenvolvimento fetal (surdez congênita)

Fonte: CGDR/DCCI/MS/SVS.

<sup>(a)</sup> Classificação quanto à segurança do uso em gestantes: A – segurança estabelecida em estudos com humanos; B – segurança presumida por estudos em animais; C – segurança incerta, sem estudos em humanos. Estudos em animais demonstraram alguns efeitos adversos; D – não recomendado; evidência de risco em humanos. Usar somente quando essencial.

## Anexo H – Segurança dos fármacos em lactantes

Medicamento	Segurança durante aleitamento
Am	Pode ser usada durante a amamentação
Cfz	Uso criterioso. Excretado no leite materno. Causa hiperpigmentação no lactante
Cl	Uso criterioso. Excretado no leite materno
E	Seguro durante a amamentação
Fluoroquinolonas (Cpx, Lfx, Mfx)	Uso criterioso. Excretado pelo leite materno
H	Medicamento seguro, excretado pelo leite materno. Recomenda-se usar vitamina B6 no lactente <sup>(a)</sup>
Lzd	Não recomendada
R	Seguro durante amamentação
Rfb	Não recomendada. Estudos limitados
Rifapentina	Dados ainda limitados. Evitar uso
S	Seguro durante amamentação

Fonte: CGDR/DCCI/MS/SVS.

<sup>(a)</sup> Piridoxina no lactente: 1 a 2mg/kg/dia, com variação de 10 a 50mg/dia.

## Anexo I – Ajuste dos medicamentos em nefropatas

Medicamento	Clearance $\leq 30\text{mL/min}$
Am	12 a 15mg/kg/dose, 2 a 3x/semana
Cfz	Nenhum ajuste é necessário
Cla	500mg 1x/dia
E	15 a 25mg/kg/dose, 3x/semana
H	Nenhum ajuste é necessário
Lfx	750 a 1.000 mg/dose, 3x/semana
Lzd	Nenhum ajuste é necessário
Mfx	Nenhum ajuste é necessário
R	Nenhum ajuste é necessário
Rfb	Nenhum ajuste é necessário. Avaliar toxicidade periodicamente
Rifapentina	Nenhum ajuste é necessário
S	12 a 15mg/kg/dose, 2 a 3x/semana

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

<sup>(a)</sup> Piridoxina no lactente: 1 a 2mg/kg/dia, com variação de 10 a 50mg/dia.

## Anexo J – Ficha de Notificação de MNT utilizada para notificar o caso no SITE-TB

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DO SITETB  
Sistema de Informações de Tratamentos Especiais da Tuberculose

Caso de MNT



CASO DE MNT			
IDENTIFICAÇÃO DO INDIVÍDUO			
1) Nome de registro*:		2) Nome social:	
3) Data de nascimento*: ____/____/____	4) Sexo*: ( ) Masculino ( ) Feminino	5) Gestante*: ( ) 1º trim ( ) 2º trim ( ) 3º trim ( ) Idade gestacional ignorada ( ) Não ( ) Ignorado/Não sabe ( ) Não se aplica	
6) Raça/Cor*: ( ) branca ( ) preta ( ) amarela ( ) parda ( ) indígena ( ) ignorada		7) Escolaridade (anos de estudo)*: ( ) nenhuma ( ) de 1 a 3 ( ) de 4 a 7 ( ) de 8 a 11 ( ) 12 ou + ( ) Ignorada	
8) Cartão Nacional de Saúde:		9) Nome da mãe*:	
10) (DDD) Telefone 1: (____) _____-____		11) (DDD) Telefone 2: (____) _____-____	
DADOS DE RESIDÊNCIA			
12) UF de residência*:	13) Município de residência*:	14) Logradouro*:	
15) Nº:	16) Bairro:	17) Complemento (apto., casa,...):	
18) Regional/Distrito de Saúde do município:			19) CEP: ____-____
DADOS DE NOTIFICAÇÃO			
20) UF de origem*:	21) Município de origem*:	22) Unidade de Saúde (US) de origem*:	
23) Tipo de entrada*: ( ) Caso novo de MNT ( ) Mudança de esquema de MNT ( ) Após abandono de tratamento de MNT ( ) Recidiva de MNT ( ) Falência ao tratamento de MNT Se Mudança de esquema – motivo**:( ) Hepatopatia prévia ( ) Hepatotoxicidade ( ) Intolerância grave ( ) Alergia medicamentosa ( ) Alterações visuais ( ) Alterações renais ( ) Outras doenças			
24) Identificação de espécie*: ( ) Complexo M. abscessus ( ) Complexo M. avium ( ) Complexo M. fortuitum ( ) Complexo M. terrae ( ) M. kansasii ( ) M. abscessus abscessus ( ) M. avium ( ) M. fortuitum ( ) M. gordonae ( ) M. marinum ( ) M. abscessus bolletti ( ) M. intracellulare ( ) M. mucogenicum ( ) M. haemophilum ( ) M. ulcerans ( ) M. abscessus massiliense ( ) M. chimaera ( ) M. malmoense ( ) M. genavense ( ) M. nonchromogenicum ( ) M. chelonae ( ) M. scrofulaceum ( ) M. smegmatis ( ) M. xenopi ( ) M. asiaticum ( ) M. immunogenum ( ) M. simiae ( ) M. szulgai ( ) Sem identificação ( ) Outra _____			
Tipo de exame**:( ) Padrão ( ) Outros		Data de coleta**:	Data do resultado:
25) Peso (Kg)*:		26) Altura (cm):	
27) Forma Clínica (marque a forma clínica e, em seguida, indique a numeração do tipo extrapulmonar, segundo legenda abaixo)*: ( ) Pulmonar. ( ) Extrapulmonar. Tipo(s) extrapulmonar(es)**: _____ ( ) Ambas (pulmonar + extrapulmonar). Tipo(s) extrapulmonar(es)**: _____ Tipos extrapulmonares: (1) Pleural (2) Ganglionar (3) Geniturinária (4) Óssea (5) Ocular (6) Miliar (7) Meningoencefálica (8) Cutânea (9) Laringea (10) Outra: _____			
28) Data do diagnóstico*: ____/____/____			

continua

continuação

POPULAÇÕES ESPECIAIS																					
29) Profissional de saúde*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										30) Imigrante*: ( ) Sim. País: _____ ( ) Não ( ) Ignorado											
31) Pessoa privada de liberdade*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										32) Pessoa em situação de rua*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado											
DOENÇAS E AGRAVOS ASSOCIADOS																					
33) Aids*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										34) Abuso de álcool*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado											
35) Diabetes*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										36) Hepatites virais (B/C)*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado											
37) Insuficiência renal/hemodiálise*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										38) Neoplasia*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado											
39) Silicose*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										40) Tabagismo*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado											
41) Transplantado(a) de medula óssea*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										42) Transplantado(a) de órgão sólido*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado											
43) Uso de corticoterapia prolongada*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										44) Uso de drogas ilícitas*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado											
45) Usuários de imunobiológicos*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										46) Doença estrutural do pulmão*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado											
47) Fibrose cística*: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado										48) Outra(o): _____											
TRATAMENTOS ANTERIORES																					
49) Histórico de tratamento anterior de TB*: ( ) Sim ( ) Não Se sim, nº de tratamentos anteriores: ( )																					
Data de início (mm/aa)	Nas caixas abaixo, marque os medicamentos utilizados em cada tratamento ("X")																				
	R	H	Z	E	Rfb	S	Am	Cm	Ofx	Lfx	Mfx	Trd	Et	Lzd	Cfz	PAS	Bdq	Clr	Outro <sup>a</sup>	Resultado <sup>a,b</sup>	
/																					
/																					
/																					
/																					
/																					
/																					
/																					
<sup>a</sup> Caso tenha utilizado outros medicamentos, preencha o nome dos mesmos: _____																					
<sup>b</sup> Resultado do tratamento: (1) cura (2) tratamento completo (3) abandono (4) mudança de diagnóstico (5) falência (6) mudança de esquema (7) TB DR (8) mudança do padrão de resistência (9) abandono primário																					
50) Histórico de tratamento anterior de MNT*: ( ) Sim ( ) Não Se sim, nº de tratamentos anteriores: ( )																					
Data de início (mm/aa)	Nas caixas abaixo, marque os medicamentos utilizados em cada tratamento ("X")																				
	Am	S	Cla	Cfz	E	Imp	H	Lzd	Mfx	Rib	R	RH	Azt	Cpx	SMT/TMP	Ert	Imp	Tgc	Tbm	Outro <sup>a</sup>	Resultado <sup>a,b</sup>
/																					
/																					
/																					
/																					
/																					
/																					
/																					
<sup>a</sup> Caso tenha utilizado outros medicamentos, preencha o nome dos mesmos: _____																					
<sup>b</sup> Resultado do tratamento: (1) cura (2) tratamento completo (3) abandono (4) mudança de diagnóstico (5) falência (6) mudança de esquema (7) abandono primário																					

continua



conclusão

EXAMES COMPLEMENTARES							
51) Exame de Baciloscopia*: ( ) Não realizado ( ) Negativo ( ) Positivo 1 a 9 bacilos ( ) Positivo + ( ) Positivo ++ ( ) Positivo +++ Material**: ( ) Escarro ( ) Outro material Data de coleta**: ____/____/____ Data do resultado: ____/____/____							
52) Exame de Cultura*: ( ) Não realizado ( ) Negativo ( ) Positivo ( ) Contaminado Material**: ( ) Escarro ( ) Outro material Data de coleta**: ____/____/____ Data do resultado: ____/____/____ Laboratório**: ( ) Público ( ) Privado							
53) Exame de Cultura*: ( ) Não realizado ( ) Negativo ( ) Positivo ( ) Contaminado Material**: ( ) Escarro ( ) Outro material Data do resultado: ____/____/____ Laboratório**: ( ) Público ( ) Privado							
54) Teste Rápido Molecular Resultado*: ( ) Não realizado ( ) MTB não detectado ( ) MTB detectado indeterminado à rifampicina ( ) MTB detectado sensível à rifampicina ( ) MTB detectado resistente à rifampicina ( ) MTB detectado traços indeterminado à rifampicina ( ) Inválido Data de coleta**: ____/____/____ Data do resultado: ____/____/____							
55) Teste de Sensibilidade*: ( ) Realizado ( ) Não realizado Nas caixas ao lado de cada medicamento, escreva: NR: não realizado, S: sensível, R: resistente ou I: intermediário							
Rifampicina(R) **		Isoniazida (H) **		Pirazinamida (Z) **		Etambutol (E) **	
Estreptomicina(S) **		Amicacina (Am) **		Capreomicina (Cm) **		Kanamicina (Km) **	
Levofloxacino (Lfx) **		Moxifloxacino (Mfx) **					
Data de coleta**: ____/____/____				Data do resultado: ____/____/____			
56) Radiografia de tórax*: ( ) Não realizado ( ) Unilateral cavitária ( ) Unilateral não cavitária ( ) Bilateral cavitária ( ) Bilateral não cavitária ( ) Normal					57) Data da radiografia de tórax**: ____/____/____		
58) Tomografia Computadorizada*: ( ) Não realizado ( ) Fibrocavitária ( ) Broncocalcificação ( ) Outras alterações ( ) Normal					59) Data da tomografia computadorizada**: ____/____/____		
60) HIV*: ( ) Não realizado ( ) Negativo ( ) Positivo							
61) TARV*: ( ) Sim ( ) Não							
TRATAMENTO ATUAL							
62) UF*: _____		63) Município de Tratamento*: _____			64) US de Tratamento*: _____		
65) Data de Início do Tratamento*: ____/____/____							
66) Regime de tratamento*:							
66.1 Medicação**		66.2 Meses de prescrição**		66.3 Dose unitária**		66.4 Frequência**	
CONSULTA ATUAL							
67) Data da consulta atual*: ____/____/____				68) Data da próxima consulta: ____/____/____			
69) Nome do Profissional*: _____				70) Função*: _____			
71) Observações:							

Legenda: \* Campo obrigatório \*\* Campo obrigatório condicionado à pergunta anterior

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. [Clique aqui](#)  
e responda a pesquisa.

**DISQUE SAÚDE 136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[bvsms.saude.gov.br](http://bvsms.saude.gov.br)



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

Governo  
Federal