

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS – PPGDI**

RUBIA MIOSSI

**DOENÇA PULMONAR POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS: VINTE
CINCO ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESPÍRITO SANTO, BRASIL**

Vitória - ES
2024

RUBIA MIOSSI

**DOENÇA PULMONAR POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS: VINTE
CINCO ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESPÍRITO SANTO, BRASIL**

Dissertação, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Moises Palaci

Vitória – ES
2024

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

M669d Miossi, Rubia, 1986-
Doença pulmonar por Micobactérias não-tuberculosas : Vinte e cinco anos de experiência no Espírito Santo, Brasil / Rubia Miossi. - 2024.
130 f. : il.

Orientador: Moises Palaci.
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) -
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Pulmões - doenças. 2. Micobactérias. 3. Tuberculose. 4. Epidemiologia. I. Palaci, Moises. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

Ata da sessão de defesa de dissertação do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, da discente Rubia Miossi, candidato(a) ao título de Mestre(a) em Doenças Infecciosas, realizada às 14:00h do dia quinze de outubro de dois mil e vinte e quatro, por webconferência. O presidente da Banca, Prof. Dr. Moises Palaci, apresentou os demais membros da comissão examinadora, constituídos pelos Doutores, Erica Chimara Silva (Instituto Adolfo Lutz), Crispim Cerutti Junior (UFES). Em seguida, cedeu a palavra ao candidato que em 45 minutos apresentou sua dissertação intitulada "DOENÇA PULMONAR POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS (DP-MNT): VINTE CINCO ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESPÍRITO SANTO, BRASIL". Terminada a apresentação da estudante, o presidente retomou a palavra e a cedeu aos membros da Comissão Examinadora, um a um, para procederem à arguição. O presidente convidou a Comissão Examinadora a se reunir em separado para deliberação. Ao final, a Comissão Examinadora retornou e o presidente informou aos presentes que a dissertação havia sido **APROVADA** e que o(a) estudante deve providenciar, dentro do período de um mês, a versão final. O Presidente, então, deu por encerrada a sessão, e eu, Perlyson Pires de Carvalho, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, lavrei a presente ata, que é assinada pelos membros da Comissão Examinadora. Vitória, 15 de outubro de 2024.

Prof. Dr. Moises Palaci
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Profa. Dra. Erica Chimara Silva
Instituto Adolfo Lutz – Titular Externo



Documento assinado digitalmente

ERICA CHIMARA SILVA
Data: 16/10/2024 08:24:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente



CRISPIM CERUTTI JUNIOR
Data: 15/10/2024 23:53:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Vitória, 15 de outubro de 2024.





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO

O(a) mestrando(a) Rubia Miozzi apresentou a dissertação intitulada “DOENÇA PULMONAR POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS (DP-MNT): VINTE CINCO ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESPÍRITO SANTO, BRASIL” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, sua qualidade e relevância, a Comissão Examinadora decidiu (X) aprovar () reprovar a dissertação habilitando Rubia Miozzi a obter o Grau de Mestre(a) em Doenças Infecciosas.

Documento assinado digitalmente
gov.br MOISES PALACI
Data: 29/10/2024 11:33:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Vitória, 15 de outubro de 2024.

Prof. Dr. Moises Palaci
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Profa. Dra. Erica Chimara Silva
Instituto Adolfo Lutz – Titular Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br ERICA CHIMARA SILVA
Data: 16/10/2024 08:22:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
gov.br CRISPIM CERUTTI JUNIOR
Data: 15/10/2024 23:56:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

**REGISTRO DE JULGAMENTO DA DISSERTAÇÃO DO CANDIDATO
AO GRAU DE MESTRE PELO PPGDI/UFES.**

A Comissão Examinadora da Dissertação de Mestrado intitulada “DOENÇA PULMONAR POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS (DP-MNT): VINTE CINCO ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESPÍRITO SANTO, BRASIL” elaborada por Rubia Miozzi, candidato(a) ao Grau de Mestre em Doenças Infecciosas, recomendou, após apresentação da Dissertação, realizada no dia 15 de outubro de 2024, que a mesma seja (assinale um dos itens abaixo):

Aprovada

Reprovada

Os membros da Comissão deverão indicar a natureza de sua decisão através de sua assinatura na coluna apropriada que segue:

Aprovada

Reprovada





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas



Documento assinado digitalmente
MOISES PALACI
Data: 29/10/2024 11:26:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Moises Palaci
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador



Documento assinado digitalmente
CRISPIM CERUTTI JUNIOR
Data: 15/10/2024 23:58:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Erica Chimara Silva
Instituto Adolfo Lutz – Titular Externo



Documento assinado digitalmente
ERICA CHIMARA SILVA
Data: 16/10/2024 08:19:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno



Ao saudoso professor Dr. David Jamil Hadad. Dizem que ninguém é insubstituível, mas, para mim, Dr. David o é. E seguirá como um exemplo de dedicação incansável à medicina e aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelos teus planos para minha vida, pois são sempre maiores que meus próprios sonhos.

Ao PPGDI, nas pessoas de seu corpo docente e administrativo, pela oportunidade de navegar por esse imenso mar de conhecimentos relacionados às Doenças Infecciosas.

Ao meu professor orientador Dr. Moises Palaci, por acreditar na minha capacidade de trilhar os caminhos do mestrado, e compartilhar comigo seu vasto conhecimento e tempo precioso.

Ao professor Dr. Davi Jamil Hadad, cujo conhecimento a respeito das micobactérias nunca cansou de compartilhar conosco. meu especial agradecimento por toda a colaboração e disponibilidade em me avaliar. Você foi e continuará sendo inspirador quando penso em dedicação ao paciente e à busca de conhecimento.

Ao Dr. Valderio do Valle Dettoni, por confiar a mim a execução do seu projeto, fruto de anos de trabalho e dedicação aos pacientes com infecções por micobactérias, atendidos no HUCAM. É uma honra merecer tamanho crédito, e um grande presente.

Ao colega Dr. Rodrigo Stênio Moll de Souza, por me sinalizar a importância, a possibilidade e o caminho da titulação dentro da minha vida profissional.

Aos meus pais, base da minha vida, que me ensinaram, desde as primeiras letras, que o caminho da educação é, sem dúvida o mais certo para a construção do ser humano honesto, justo, capaz e transformador. Foram os primeiros a acreditar, investir e estimular meu crescimento acadêmico e profissional. Sem vocês não teria nem começado esse caminho. Ao Carlos Eduardo, Ana e Elisa, por fazerem parte do meu novo núcleo familiar, e me lembrarem de ser mais humana do que técnica. Trilhar juntos esse caminho não foi fácil, mas foi, sem dúvida, muito melhor. A todos os outros familiares que me deram o suporte e auxílio necessário para poder me dedicar às infinitas horas de estudo, essenciais, para que concluísse essa titulação. Sem vocês, eu não teria conseguido.

Ao Núcleo de Doenças Infecciosas, nas pessoas da coordenação e todos os seus profissionais e colaboradores. Vocês contribuem, e muito, com a produção de ciência e saúde neste país. Isso não tem preço! Este trabalho só foi possível devido à intensa dedicação de vocês desde o princípio. Em especial ao Luiz Guilherme Schmidt Castellani e Solange Alves Vinhas, por sempre se colocarem à disposição para auxiliar em todas as tarefas necessárias à construção deste trabalho.

Ao querido amigo Fernando Rocha Oliveira, cujo trabalho permitiu trazer significância aos achados da minha pesquisa, meu muito obrigado! Foi um reencontro muito precioso para mim.

Ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, nas pessoas da minha chefia imediata durante o mestrado, Rosemeire Andreatta e, também, à toda minha equipe de trabalho, na UVS ou Ambulatório de DIP, obrigada por me permitir a realização de um aperfeiçoamento acadêmico enquanto me dedicava às minhas atividades laborativas, demonstrando total apoio a essa tarefa tão árdua, mas tão necessária que me faria crescer profissionalmente.

Lucineia Aparecida Stofel, Juliana Lopes Favero e Viviane Basílio, na vida, Deus coloca companheiros de caminho que são verdadeiros amigos, sempre dispostos a ajudar. Meu eterno agradecimento por toda a ajuda dispensada por vocês na realização deste trabalho.

À toda a equipe do serviço de atendimento ao paciente com Tuberculose do HUCAM-UFES: cuidar de doenças negligenciadas é muito mais desafiador, e vocês

executam este trabalho de forma realmente admirável. É perceptível a preocupação com cada um dos pacientes em cada registro que pude ler para coletar os dados dessa dissertação.

Aos pacientes que foram objeto deste estudo. Apesar de anônimos, vocês são o amor da vida de alguém, e tem muito valor aos nossos olhos. A restituição da sua saúde e o conforto, quando a cura não é possível, são nosso maior objetivo de vida.

"How do you do, Lord Darlington. No, I can't shake hands with you. My hands are all
wet with the roses."

Oscar Wilde, *Lady Windermere's Fan*

RESUMO

As doenças causadas por Micobactérias Não Tuberculosas (MNT) estão em ascensão. Este estudo retrospectivo e observacional analisou 111 casos de Doença Pulmonar por MNT atendidos no HUCAM-UFES entre junho de 1998 e setembro de 2023. O estudo revelou um aumento significativo nos casos a partir de 2017, com 50% dos casos ocorrendo após esse período. A média de idade dos pacientes foi de 60 anos, sem predominância de gênero, e a maioria apresentava comorbidades (70,3%). Tosse produtiva e emagrecimento foram sintomas comuns, com um curso prolongado de doença antes do diagnóstico. Imagens radiográficas do tórax mostraram padrões semelhantes à tuberculose. As espécies mais frequentes foram *M. abscessus* (33,3%), *M. kansasii* (30,6%), e *M. intracellulare* (15,3%). O grupo *M. kansasii* foi mais frequente em áreas urbanizadas. O grupo *M. abscessus* apresentou a maior taxa de falência de tratamento (40,5%) e maior toxicidade (56,8%). Estudos futuros devem focar no tratamento e toxicidade para aprofundar o conhecimento sobre essas infecções emergentes.

Palavras-chave: Micobactérias Não Tuberculosas (MNT); Doença Pulmonar; Epidemiologia; Desfecho de Tratamento; Toxicidade; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium abscessus*.

ABSTRACT

Diseases caused by Non-Tuberculous Mycobacteria (NTM) are on the rise. This retrospective and observational study analyzed 111 cases of NTM Pulmonary Disease treated at HUCAM-UFES between June 1998 and September 2023. The study revealed a significant increase in cases from 2017 onwards, with 50% of cases occurring after this period. The average age of patients was 60 years, with no gender predominance, and most had comorbidities (70.3%). Productive cough and weight loss were common symptoms, with a prolonged disease course prior to diagnosis. Chest radiographs showed patterns like tuberculosis. The most frequent species were *M. abscessus* (33.3%), *M. kansasii* (30.6%), and *M. intracellulare* (15.3%). The species *M. kansasii* were more frequent in urbanized areas. The *M. abscessus* group had the highest treatment failure rate (40.5%) and the most significant toxicity (56.8%). Future studies should focus on treatment and toxicity to further understand these emerging infections.

Keywords: Nontuberculous Mycobacteria (NTM); pulmonary disease; Epidemiology; Treatment Outcome; Toxicity; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium abscessus*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Critérios clínicos e microbiológicos para o diagnóstico de Doença Pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas.....	29
Figura 2 - Tratamento de Doença Pulmonar por Micobactérias não Tuberculosas do Complexo <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	30
Figura 3 - Tratamento de Doença Pulmonar por <i>M. kansasii</i>	31
Figura 4 - Tratamento de Doença Pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas do grupo <i>M. abscessus</i>	32
Figura 5 - Tratamento de Doença Pulmonar por <i>M. fortuitum</i> e <i>M. chelonae</i>	34
Figura 6 – Fluxograma de Seleção da Amostra.....	43
Figura 7 – Número de Casos de Doença Pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas por período.....	50
Figura 8 – Distribuição geográfica dos casos de Doença Pulmonar por Micobactérias não Tuberculosas, no Espírito Santo.....	53
Figura 9 – Distribuição geográfica dos casos de doença pulmonar por Micobactérias do Complexo <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> no Espírito Santo.....	55
Figura 10 – Distribuição geográfica dos casos de doença pulmonar por Micobactérias do grupo <i>Mycobacterium abscessus</i> , no Espírito Santo.....	56
Figura 11 – Distribuição geográfica dos casos de doença pulmonar por <i>Mycobacterium kansasii</i> , no Espírito Santo.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas da amostra do estudo.....	61
Tabela 2 – Perfil dos tratamentos anteriores para tuberculose e situações de encerramento, comorbidades e hábitos de consumo.....	63
Tabela 3 – Características clínicas, de imagem e classificação radiológica da doença.....	67
Tabela 4 – Características microbiológicas dos casos de Doença Pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas	70
Tabela 5 – Espécies de Micobactérias Não Tuberculosas identificadas.....	71
Tabela 6 – Micobactérias identificadas agrupadas por grupos ou complexos.....	73
Tabela 7 – Análise das características sociodemográficas dos pacientes com Doença Pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas	74
Tabela 8 – Análise comparativa de sexo entre os grupos <i>M. abscessus</i> e <i>M. kansasii</i> e o grupo Complexo <i>M. avium-intracellulare</i>	75
Tabela 9 – Análise das características clínicas por grupo/complexo de Micobactérias Não Tuberculosas.....	76
Tabela 10 - Tempo de doença em meses para cada grupo/complexo de Micobactérias Não Tuberculosas.....	77
Tabela 11 – Análise das características de imagem radiográfica pulmonar por grupo/complexo de Micobactérias Não Tuberculosas.....	78
Tabela 12 – Número de tratamentos anteriores para Tuberculose pulmonar, comorbidades e hábitos de consumo segundo Grupo/Complexo de Micobactérias Não Tuberculosas.....	80
Tabela 13 – Análise de associação do fator número de tratamentos prévios para tuberculose entre os grupos de Micobactérias Não Tuberculosas, comparados ao Complexo <i>M. avium-intracellulare</i>	81
Tabela 14 – Análise da associação do uso de tabaco com a ocorrência de Doença Pulmonar por <i>M. abscessus</i> e <i>M. kansasii</i> em relação ao Complexo <i>M. avium-intracellulare</i>	82
Tabela 15 – Características microbiológicas por grupos de Micobactérias Não Tuberculosas.....	83
Tabela 16 – Esquemas de tratamentos utilizados em cada grupo/complexo de Micobactérias Não Tuberculosas.....	85

Tabela 17 – Tempo de tratamento realizado por grupo de Micobactérias Não Tuberculosas.....	89
Tabela 18 – Toxicidade apresentada durante o tratamento por grupo de Micobactérias Não Tuberculosas.....	90
Tabela 19 – Toxicidade segundo antimicobacteriano utilizado.....	91
Tabela 20 - Exame de imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento por grupo de Micobactérias Não Tuberculosas.....	93
Tabela 21 - Situação de encerramento do tratamento por grupos de Micobactérias Não Tuberculosas.....	93
Tabela 22 – Análise dos fatores situação de encerramento de tratamento de Doença Pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas dos grupos <i>M. abscessus</i> e <i>M. kansasii</i> em relação ao Complexo <i>M. avium-intracellulare</i>	94
Tabela 23 – Análise de imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo a situação de encerramento.....	96
Tabela 24 – Análise de imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo a situação de encerramento – Complexo <i>M. avium-intracellulare</i>	97
Tabela 25 – Análise de imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo a situação de encerramento – <i>M. abscessus</i>	98
Tabela 26 – Análise de imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo a situação de encerramento – <i>M. kansasii</i>	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Am – Amicacina
ATS – *American Thoracic Society*
BAAR – Bacilos Álcool-Ácido Resistentes
CBS – Cabine de segurança biológica
Cfx – Cefoxitina
Cip – Ciprofloxacina
Cla – Claritromicina
CMA – Complexo *Mycobacterium avium*
CSLI – *Clinical and Laboratory Standards Institute*
Dox – Doxiciclina
DP-MNT – Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ERS – *European Respiratory Society*
ESCMID – *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*
ESF – Estratégia Saúde da Família
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HUCAM-UFES – Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo
IDSA – *Infectious Disease Society of America*
LACEN – Laboratório Estadual Central
LBA – Lavado broncoalveolar
Lnz - Linezolida
MCL – micobactérias de crescimento lento
MCR – Micobactérias de crescimento rápido
MFX – Moxifloxacina
Mnc – Minociclina
MNT – Micobactérias não tuberculosas
Mpm – Meropenem
MS – Ministério da Saúde
NB – Forma Bronquiectásica Nodular
NDI-UFES – Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo
PVHIV – Pessoa vivendo com HIV
R – Rifampicina
Rb – Rifabutina
RP – Razão de prevalências
SITE-TB – Sistema de Tratamentos Especiais de Tuberculose
SMX-TMP – Sulfametoxazol-trimetoprim
SUS – Sistema Único de Saúde
TB – Tuberculose
TC – Tomografia Computadorizada
Tgc – Tigeciclina
Tob – Tobramicina
TRM – Teste rápido molecular
TSA – Teste de Sensibilidade Antimicrobiano
UFES – Universidade Federal do Espírito Santo
UTIA – Unidade de Terapia Intensiva Adulto
UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
3. JUSTIFICATIVA	37
4. OBJETIVOS	38
5. MATERIAL E MÉTODOS	39
5.1 LOCAL DE ESTUDO	39
5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	40
5.3 AMOSTRA E AMOSTRAGEM	40
5.3.1 Seleção da amostra	40
5.3.2 Critérios de Elegibilidade:	43
5.4 VARIÁVEIS DE ANÁLISE	44
5.5 COLETA DE DADOS	45
5.6 CULTURA E IDENTIFICAÇÃO DE ESPÉCIES E TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE A FÁRMACOS	45
5.6.1 Procedimentos laboratoriais:	45
5.7 ANÁLISE DE DADOS (ANÁLISE ESTATÍSTICA)	47
5.8 ASPECTOS ÉTICOS	48
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
6.1 NÚMERO DE CASOS DE DP-MNT NO PERÍODO E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	49
6.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA DO ESTUDO	57
6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS CASOS DE DP-MNT ESTUDADOS	59
6.4 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DOS CASOS DE DP-MNT ESTUDADOS	68
6.5 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS POR GRUPOS DE MNT	72
6.6 ANÁLISE CLÍNICA DOS CASOS DE DP-MNT POR GRUPO	74
6.7 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DOS CASOS DE DP-MNT POR GRUPO DE MNT	82
6.8 CARACTERÍSTICAS DOS TRATAMENTOS REALIZADOS POR GRUPO DE MNT	83
7. ARTIGO	98
8. CONCLUSÃO	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

1. INTRODUÇÃO

O grupo de doenças causadas por micobactérias inclui a tuberculose (TB), a hanseníase, ambas de reconhecida importância médico-sanitária e histórica, e as doenças causadas por micobactérias não tuberculosas (MNT), causadas por patógenos pertencentes ao mesmo gênero, porém com menor expressão nos indicadores de saúde de modo geral, reconhecidos como microrganismos patogênicos apenas no início da década de 1950 (Lee *et al.*, 2015, p. 2; Mirsaeidi *et al.*, 2015).

As doenças causadas por MNT são atualmente consideradas emergentes¹, com aumento de incidência no mundo todo. No Brasil, não é diferente. Alguns poucos estudos realizados com foco nestas afecções têm apontado para esse acréscimo e, no Sistema de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), também houve ampliação nos registros de doença por MNT (Brasil, 2021).

Além disso, tais doenças ainda são um desafio para o microbiologista do ponto de vista de cultura, isolamento, identificação e realização de Teste de susceptibilidade a fármacos (TSA), e para o médico, no que diz respeito ao diagnóstico e ao tratamento adequados para o paciente (Brasil, 2021).

¹ Nota do autor: apesar da nomenclatura doença emergente, segundo a OMS, se referir a doença que apareceu recentemente em uma população ou que, embora já existente, está se espalhando rapidamente, seja com um aumento no número de casos novos dentro da população, seja com a expansão para novas áreas geográficas (World Health Organization, 2016), o fato de as doenças causadas por MNT estarem aumentando progressivamente, mesmo que não rapidamente, fez com que o Ministério da Saúde as classificasse dessa maneira.

2. REVISÃO DA LITERATURA

As micobactérias estão amplamente distribuídas no ambiente e foram encontrados em diversas fontes, como ar, solo, poeira, plantas, fontes naturais de água potável, incluindo biofilmes, animais selvagens, leite e produtos alimentícios (Sharma; Upadhyay, 2020). As MNT podem ser categorizadas em dois grupos com base em sua velocidade de crescimento: as micobactérias de crescimento rápido (MCR), que são capazes de formar colônias em meio sólido em até sete dias, e as micobactérias de crescimento lento (MCL), que requerem mais de sete dias (Brasil, 2021). Há uma associação entre os padrões clínicos das doenças e os grupos de MCR e de MCL que as causam. As infecções pulmonares e de linfonodos são predominantemente associadas às MCL, enquanto infecções cutâneas, de tecidos moles, ósseas e articulares são mais comumente atribuídas às MCR. Além disso, esses dois grupos apresentam variações significativas em sua suscetibilidade a antimicrobianos (Brasil, 2021).

Além da velocidade de crescimento, as micobactérias podem ser agrupadas em Grupos e Complexos, sendo os grupos formados por subespécies de uma mesma espécie de micobactéria e os complexos formados por espécies diferentes de micobactérias que possuem características semelhantes, como aspecto macroscópico das colônias, mesma velocidade de crescimento e sensibilidade antimicrobiana semelhante (Brasil, 2022).

Dentre as MCL, destacam-se a espécie *Mycobacterium kansasii* e o Complexo *Mycobacterium avium* (CMA), composto pelas espécies *M. avium*, *M. avium* subespécie *paratuberculosis*, *M. avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium bouchedurhonense*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium colombiense*,

Mycobacterium marseillense, *Mycobacterium timonense*, *Mycobacterium vulneris* e *Mycobacterium yongonense* (Brown-Elliott; Wallace, 2002; Forbes, 2017).

Dentre as MCR, damos especial destaque à espécie *Mycobacterium fortuitum* e ao Complexo *Mycobacterium abscessus*, que compreende as subespécies *M. abscessus subespécie abscessus*, *M. abscessus subespécie bolletii* e *M. abscessus subespécie massiliense* (Brown-Elliott; Wallace, 2002; Forbes, 2017).

As atualizações de taxonomia do gênero *Mycobacterium* têm sido bem frequentes, envolvendo inclusões, exclusões e reorganizações de gêneros e espécies. Em 2018, uma proposta de revisão foi apresentada e validada por meio de uma publicação no *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. Os autores sugeriram a subdivisão do gênero *Mycobacterium* em cinco gêneros distintos. O gênero *Mycobacterium* abrange espécies do clado *Tuberculosis-Simiae*, que engloba a maioria das espécies de crescimento lento, os principais patógenos humanos, tais como os Complexos *tuberculosis* e *avium*, e as espécies *leprae* e *ulcerans*. O gênero *Mycolicibacterium* gen. nov. compreende espécies do clado *Fortuitum-Vaccae*, que inclui a maioria das espécies de crescimento rápido. O gênero *Mycolicibacter* gen. nov. engloba espécies do clado *Terrae*, que inclui as espécies do Complexo *terrae*. O gênero *Mycolicibacillus* gen. nov. abarca espécies do clado *Triviale*, que compreende as espécies *trivialis*, *koreensis* e *parakoreensis*. O gênero *Mycobacteroides* gen. nov. inclui espécies do clado *Abscessus-Cheloniae*, que engloba as espécies do antigo Complexo *cheloniae-abscessus* (Gupta; Lo; Son, 2018).

Entretanto, outros autores criticam esta revisão de nomenclatura, alertando ainda para o risco de confusões no momento da identificação, dificuldade na realização do teste de susceptibilidade a fármacos, pois cada espécie tem um comportamento diverso das outras do mesmo gênero novo, e a pouca relevância dessas mudanças para a prática clínica e o paciente (Tortoli *et al.*, 2019).

Para esse estudo, utilizaremos os grupos e complexos descritos com base na velocidade de crescimento e na similaridade de espécies e subespécies, conforme a literatura médica brasileira (Brasil, 2021, 2022).

2.1 ASPECTOS DA INFECÇÃO PULMONAR POR MNT

As doenças causadas por MNT são de ocorrência pouco frequente, porém crescente (Aksamit; Philley; Griffith, 2014; Dahl *et al.*, 2022; Iseman; Marras, 2008), principalmente nas últimas quatro décadas (Sharma; Upadhyay, 2020). Seu conhecimento, no que se refere às condutas diagnósticas e terapêuticas, se baseou por muito tempo em propostas de *experts*, a partir de experiências individuais, ou de equipes de pesquisadores trabalhando no atendimento de pequenos grupos de pacientes, bem como em testes de sensibilidade a drogas *in vitro*, não existindo, à época, ensaios clínicos controlados a seu respeito.

Mais recentemente, a sua ocorrência tem sido reconhecida como uma questão emergente em escala global e esse fenômeno tem sido relacionado a aprimoramentos nos métodos de diagnóstico, ao envelhecimento da população e à prevalência de condições imunossupressoras, como a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Além disso, tem ocorrido um notável aumento da conscientização, por parte dos profissionais da área médica, a respeito

desses agravos, especialmente em relação a sua existência como patógenos oportunistas (Brasil, 2021; Dahl *et al.*, 2022; Gopaldaswamy *et al.*, 2020; Lake *et al.*, 2016; Parrish, 2019; Wassilew *et al.*, 2016). Os episódios de surtos de infecções por MNT relacionadas a procedimentos cirúrgicos e estéticos, por sua vez, também contribuíram para despertar maior interesse no estudo desses microrganismos no Brasil e em outros países (Honda; Knight; Chan, 2015; Kim *et al.*, 2015).

Uma vez que são reconhecidos como microrganismos oportunistas, o principal fator de risco associado a infecções por MNT é o comprometimento do sistema imunológico. Esse pode resultar de defeitos primários em suas vias fundamentais ou de causas secundárias de imunossupressão. Entre as secundárias, destacam-se o uso de medicamentos imunossupressores, a presença de infecções e a presença de outras condições que possam contribuir para uma resposta imunológica enfraquecida. (Gopaldaswamy *et al.*, 2020; Mortaz *et al.*, 2018). Dentre as outras condições, destaca-se a presença de lesão estrutural nos pulmões, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquiectasias, pneumoconioses, sequelas de tuberculose e fibrose cística. No âmbito das alterações imunológicas, merece destaque a infecção pelo HIV, que é, inclusive, um fator de risco maior para doença disseminada e para modificações na resposta imunológica do hospedeiro, como o comprometimento da ação de interferon e de interleucina 12 (Brasil, 2022). Todavia, um desafio significativo tanto para profissionais de saúde quanto para pesquisadores é a ausência de um mecanismo imunológico definitivo que explique a predisposição à doença causada por MNT (Mortaz *et al.*, 2018).

A falta de notificação compulsória destes agravos acaba por contribuir para a escassez de dados na literatura. A obrigatoriedade de notificação das infecções por MNT varia entre os países e, no Brasil, elas são de notificação compulsória apenas quando associadas a procedimentos médicos invasivos. A partir da implementação do SITE-TB em 2013, foi iniciada a notificação dos casos de infecção por MNT, que passaram a receber medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde (MS). No entanto, apenas os casos de MNT com diagnóstico diferencial em relação à tuberculose em tratamento medicamentoso são registrados no SITE-TB (Brasil, 2021). Essa ocultação involuntária de casos de MNT pode ter ocasionado um significativo retardo no conhecimento da epidemiologia e das características clínicas da sua ocorrência no nosso meio (Chiang *et al.*, 2015; De Lima Mota *et al.*, 2020).

A não utilização rotineira da cultura e da identificação de micobactérias nos serviços nacionais de controle de TB também colabora para que casos de MNT sejam diagnosticados e tratados como sendo TB, com base apenas na identificação de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no escarro, considerando-se a dificuldade de acesso a cultura micobacteriana e métodos moleculares de identificação de espécie (De Lima Mota *et al.*, 2020). A introdução do teste rápido molecular (TRM) – XPERT Mtb Rif® ou Gene XPERT® – na rotina de diagnóstico da TB nas unidades básicas de saúde motivou a necessidade de realização de cultura e identificação de micobactérias nos casos suspeitos de TB com TRM negativo. Essa conduta passou, então, a fazer parte das normas técnicas de controle da TB no Brasil a partir do segundo semestre de 2014.

A situação de pandemia da COVID-19, no Brasil, causou ainda uma nova dificuldade na realização dos diagnósticos de TB e MNT, uma vez que, por medidas de segurança, restringiu-se a manipulação dos espécimes clínicos com potencial risco de geração de aerossóis aos laboratórios com Cabine de Segurança Biológica (CSB) Classe II, direcionando o fluxo dos espécimes em sua maioria para os Laboratórios Estaduais Centrais (LACENs), a partir de abril de 2020. Em se tratando de um país com as dimensões do Brasil, tal restrição exigiu a criação de fluxos de transporte de materiais para os LACEN (OFÍCIO CONJUNTO Nº 3/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS — Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, [s. d.]). Somente em novembro de 2021, o ofício foi revogado e permitiu que os espécimes fossem manipulados preferencialmente, mas não mais obrigatoriamente, nesse tipo de CSB, possibilitando o retorno dos exames *in loco* aos laboratórios municipais (OFÍCIO CIRCULAR Nº 12/2021/CGDR/DCCI/SVS/MS — Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, [s. d.]

Além da dificuldade em isolar e identificar tais microrganismos, as MNT geralmente são consideradas de baixa patogenicidade em organismos imunocompetentes, com a possibilidade de seu encontro, de maneira transitória, em situações fortuitas, como na expectoração e em regiões do corpo, como os pulmões. Por outro lado, elas podem ser a causa de infecções persistentes, sobretudo em imunossuprimidos. Diferenciar entre esses diversos estados clínicos pode ser notavelmente desafiador. No entanto, é crucial fazê-lo, pois isso influencia as decisões de tratamento clínico e ajuda a prever os resultados. Uma

abordagem diagnóstica aceita envolve a definição de doença pulmonar por MNT (DP-MNT) como aquela em que características clínicas compatíveis ocorrem em indivíduos dos quais as MNT são isoladas de forma repetida ao longo do tempo (Lake *et al.*, 2016).

As doenças causadas por MNT geralmente tem características clínicas inespecíficas. A suspeita de ocorrência dessas doenças surge quando um paciente apresenta sintomas respiratórios e febre, de maneira persistente ou arrastada, os quais não melhoram com o uso de antimicrobianos habituais (Pennington *et al.*, 2021). A manifestação clínica mais comum é o acometimento pulmonar, que pode variar conforme os fatores do hospedeiro e a espécie de micobactéria envolvida, sendo predominantemente observado em adultos (Griffith *et al.*, 2007).

Os sinais e sintomas da DP-MNT se assemelham às da TB e são considerados desafios diagnósticos até mesmo para médicos experientes. (Sharma; Upadhyay, 2020) Os sintomas primários compreendem tosse produtiva, dispneia, hemoptise, febre, perda de peso e fadiga. É importante observar que esses sintomas também podem ser facilmente confundidos com os de outras condições pulmonares preexistentes (Brasil, 2021). Para facilitar o diagnóstico, foram definidas diretrizes pela *American Thoracic Society* (ATS) e pela *Infectious Disease Society of America* (IDSA) em 2007 (Griffith *et al.*, 2007), com uma nova revisão em 2020 (Sharma; Upadhyay, 2020). O MS também publicou, em 2021, um documento com as recomendações para o diagnóstico e o tratamento de MNT (Brasil, 2021).

Na avaliação de indivíduos suspeitos de DP-MNT, é recomendado seguir os seguintes critérios: (1) presença de sintomas pulmonares; (2) alterações em

exames de imagem como opacidades nodulares ou cavitárias na radiografia de tórax ou na tomografia computadorizada (TC) de alta resolução, com evidência de bronquiectasias multifocais e múltiplos nódulos pequenos; (3) obtenção de resultados positivos para uma mesma espécie de MNT em culturas de pelo menos dois espécimes diferentes de mesmo sítio não estéril, como, por exemplo, escarro expectorado, ou cultura de MNT com resultado único positivo em biópsia pulmonar direcionada por TC ou espécime de lavado broncoalveolar (LBA) do segmento pulmonar afetado em indivíduos suspeitos de MNT que não conseguem expectorar escarro ou cujo escarro consistentemente apresenta resultados negativos em culturas; (4) exclusão obrigatória de outras doenças, como tuberculose e infecções fúngicas (Sharma; Upadhyay, 2020)

Em relação aos exames de imagem, as atualizações revelam que existem duas apresentações distintas de infecções pulmonares causadas por MNT. Uma delas é caracterizada por uma forma fibrocavitária que afeta o lobo superior do pulmão, apresentando lesões cavitárias semelhantes àsquelas da tuberculose. Essa forma da doença geralmente é observada em homens mais velhos que já possuem doença pulmonar subjacente. É notável por seu caráter rapidamente progressivo, podendo resultar na destruição pulmonar em um curto período. A outra apresentação é denominada forma bronquiectásica nodular (BN) e é geralmente observada no lobo médio do pulmão direito e na língula do pulmão esquerdo. Essa variante tende a afetar predominantemente mulheres na pós-menopausa que não fumam. Caracteriza-se por bronquiectasias bilaterais associadas a pequenas opacidades nodulares. Em contraste com a forma fibrocavitária, a forma BN apresenta um curso mais lento ao longo do tempo

(Sharma; Upadhyay, 2020; Victoria *et al.*, 2021). Adicionalmente, há ainda uma terceira forma descrita, chamada DP-MNT, semelhante à pneumonite de hipersensibilidade. Essa condição está relacionada ao MAC e ao *Mycobacterium immunogenum* e exibe características radiográficas semelhantes às daquelas da pneumonite de hipersensibilidade (Sharma; Upadhyay, 2020).

De acordo com o tipo clínico-radiológico, os sinais e sintomas respiratórios também podem variar. No cavitário, observa-se geralmente falta de ar, tosse com expectoração e episódios de hemoptise, podendo os sintomas serem mais graves em decorrência da presença de uma doença pulmonar subjacente pré-existente. Na bronquiectasia nodular, os sintomas respiratórios são mais leves, especialmente quando não há doença pulmonar pré-existente, embora a tosse persistente possa ser importante. Além dos sintomas respiratórios, sintomas constitucionais podem estar presentes, como febre, perda de apetite, fadiga progressiva, mal-estar e perda de peso, especialmente no caso do tipo cavitário. Em relação à infecção pelo *Mycobacterium kansasii*, é muito semelhante à tuberculose, incluindo febre, tosse com ou sem hemoptise e dor no peito. (Sharma; Upadhyay, 2020).

O resumo dos critérios diagnósticos da *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS), *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), e *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), também utilizados em tradução nas recomendações do MS, está ilustrado no quadro abaixo.

Figura 1- Critérios clínicos e microbiológicos para o diagnóstico de Doença Pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas

Clínico E Imagem ¹	Sintomas pulmonares ou sistêmicos. E Opacidades nodulares ou cavitações na radiografia de tórax, ou uma tomografia computadorizada de alta resolução que mostre bronquiectasias com múltiplos nódulos pequenos.
E	Exclusão apropriada de outros diagnósticos
E Microbiológico	Cultura positiva de uma mesma espécie de MNT de pelo menos dois espécimes diferentes de escarro. Se resultado negativo, repetir a coleta. OU Cultura positiva de pelo menos um espécime de lavado broncoalveolar.

Nota 1: Ambos são necessários

Fonte: Adaptado de (Daley *et al.*, 2020)

Ainda que os critérios diagnósticos de DP-MNT estejam presentes, a decisão de iniciar o tratamento com medicamentos deve ser ponderada, levando em conta a forma de apresentação da doença e a probabilidade de colonização, bem como a avaliação de risco *versus* benefício do tratamento. Deve ser considerada a condição clínica do paciente, a duração do tratamento, as chances de recuperação e a possível toxicidade dos medicamentos envolvidos (Brasil, 2021). Desta forma, nem todo o paciente com diagnóstico de DP-MNT efetivamente passará por tratamento antimicrobiano (Daley *et al.*, 2020).

Nas recomendações para o diagnóstico e o tratamento de MNT, o MS também esquematiza os regimes preferenciais, de acordo com a MNT isolada, ilustrados nos quadros a seguir.

Figura 2 - Tratamento de Doença Pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas do Complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*

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.

⁽⁹⁾ Espécies: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. bochodurhonense*, *M. timonense*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare* e *M. lepraemurium* (81).

Nota: Cla – Claritromicina; R – Rifampicina; H – Isoniazida; Am – Amicacina; E – Etambutol. Considerar o uso de RH quando houver indisponibilidade de R isolada. Utilizar Azitromicina (Az) 500mg quando houver intolerância a Cla ou em casos de fibrose cística.

Fonte: (Brasil, 2021)

A diretriz da ATS orienta considerar um tratamento baseado no TSA aos macrolídeos e à amicacina, em vez de optar por uma terapia empírica. Recomenda, inclusive, preferir azitromicina à claritromicina em virtude de sua melhor posologia e da menor frequência de eventos adversos, com igual eficácia. Entretanto, ainda não há dados suficientes para prever os resultados terapêuticos. A mesma diretriz também recomenda o uso de regime inicial com três medicamentos, devendo um ser macrolídeo e o outro etambutol. Para pacientes com doença não cavitária ou não grave, o esquema de tratamento pode ser administrado três vezes por semana. No caso de pacientes com CMA apresentando doença cavitária, bronquiectasias avançadas ou graves ou, ainda, resistência a macrolídeos, a diretriz recomenda utilizar, no esquema inicial, amicacina ou estreptomicina por via venosa, porém por um período mais curto que o estabelecido pela recomendação brasileira, por dois a três meses, pela falta de alternativas orais ao tratamento oral padronizado com macrolídeos. Tal recomendação advoga, ainda, que esse período é o que melhor equilibra riscos

e benéficos. O documento reitera que, para esses pacientes, a posologia deve ser diária. Outra recomendação importante é a de guardar a amicacina lipossomal (ainda sem registro no Brasil) para os casos refratários, evitando seu uso nos regimes iniciais. No Brasil, utiliza-se amicacina comum para nebulização em alternativa à amicacina lipossomal. O tempo total de tratamento é de, pelo menos, 12 meses seguidos à negatificação da cultura de espécime respiratório (Daley *et al.*, 2020).

Figura 3 - Tratamento de doença pulmonar 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: (Brasil, 2021)

A diretriz da ATS recomenda, na doença pulmonar por *M. kansasii*, orientar o tratamento pela suscetibilidade à rifampicina em vez de iniciar a terapia de forma empírica. O regime inicial recomendado para cepas sensíveis a rifampicina é rifampicina, etambutol e isoniazida ou macrolídeo, semelhante àquele preconizado no Brasil. A diretriz, inclusive, recomenda utilizar isoniazida ou macrolídeo ao invés de fluoroquinolona, preservando essa última como alternativa em caso de intolerância oral a outros componentes do regime inicial.

Para pacientes com doença não cavitária, a posologia do regime inicial com rifampicina, etambutol e macrolídeo pode ser diária ou por três vezes na semana. Já para aqueles com doença cavitária, o regime diário é o recomendado. Para pacientes em uso do regime de rifampicina, isoniazida e etambutol, a posologia deve ser diária. Diferentemente do indicado no Brasil, a ATS recomenda que o tempo de tratamento para pacientes com *M. kansasii* sensível a rifampicina com esquemas utilizando a rifampicina deve ser de pelo menos 12 meses, ao invés de 12 meses após a negatificação da cultura (Daley *et al.*, 2020).

Figura 4 - Tratamento de doença pulmonar por Micobactérias não tuberculosas do grupo *M. abscessus*

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

Notas: Tgc – tigeciclina; Imp – Imipenem; Ert – Ertapenem; Cfz – Clofazimina; Mfx – Moxifloxacina.

Subespécies: *M. abscessus abscessus*, *M. abscessus massiliense* e *M. abscessus bolletii*

Fonte: (Brasil, 2021)

A diretriz da ATS recomenda, na doença pulmonar por *M. abscessus*, considerar um tratamento direcionado pela suscetibilidade a macrolídeos e amicacina, em vez de iniciar uma terapia empírica. Para avaliar a potencial resistência induzível aos macrolídeos, é necessária uma incubação de 14 dias ou o sequenciamento do gene *erm*. Para os pacientes com *M. abscessus* sem resistência mutacional ou indutível, a ATS recomenda o uso de macrolídeos no esquema inicial. O esquema recomendado deve ser composto por três

antimicrobianos, sendo um macrolídeo, ao invés de esquema sem macrolídeo. Ainda que o agente apresente resistência mutacional ou indutível a macrolídeos, tal medicamento pode ser utilizado no esquema se tiver propriedades imunomoduladoras, mas não deve ser considerado como antibiótico ativo (Daley *et al.*, 2020).

Figura 5 - Tratamento de doença pulmonar por *M. fortuitum* e *M. chelonae*

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

Espécies: *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. neworleansense*, *M. boenickei*, *M. houstonense*, *M. brisbanense*, *M. septicum* e *M. setense*.

Subespécies: *M. chelonae chelonae*, *M. chelonae bovis* e *M. chelonae gwanakae*.

Fonte: (Brasil, 2021)

Como descrito, o tratamento preconizado para a DP-MNT depende do microrganismo isolado, existindo ainda muitas dúvidas a respeito dos melhores esquemas de tratamento. Atualmente, vem sendo sugerido realizar o TSA para MNT isoladas de pacientes com critérios diagnósticos, seguindo as recomendações publicadas pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Entretanto, é importante ressaltar que ainda não foi demonstrada a associação dos resultados do TSA *in vitro* com a resposta clínica (Pennington *et al.*, 2021).

A diretriz da ATS, especificamente em relação ao TSA, também ressalta que as associações entre os testes *in vitro* e os resultados clínicos não foram estabelecidas para todos os antimicrobianos mais importantes no tratamento de MNT. Ainda assim, considera que um TSA inicial seguindo as recomendações do CLSI para isolados de MNT de pacientes com diagnóstico definitivo de doença CLSI pode ajudar (Daley *et al.*, 2020). O CLSI recomenda testar, para MAC, claritromicina (Cla), amicacina (Am), moxifloxacina (Mfx) e linezolida (Lnz). Para *M. kansasii*, a recomendação é testar Cla, rifampicina (R), Am, ciprofloxacina

(Cip), doxiciclina (Dox), Lnz, minociclina (Mnc), Mfx, rifabutina (Rb) e sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP). Para as MCR, a recomendação é testar Am, cefoxitina (Cfx), Cip, Cla, Dox, Imp, Lnz, meropenem (Mpm), Mfx, tigeciclina (Tgc), tobramicina (Tob), e SMX-TMP (Brown-Elliott; Woods, 2019).

Outra questão bastante sensível quando se fala em tratamento de MNT são os eventos adversos, de ocorrência muito comum. O monitoramento da segurança do tratamento depende de vários fatores, incluindo as condições médicas coexistentes, o estado funcional inicial, a função hepática e renal, as interações medicamentosas, a presença de medicamentos concomitantes com risco de toxicidade aditiva, a via de administração (intravenosa ou oral), a dose do medicamento e a disponibilidade de recursos laboratoriais (Pennington *et al.*, 2021). Assim, é fundamental realizar uma monitorização rigorosa da hepatotoxicidade induzida por medicamentos, especialmente quando se utilizam agentes como rifampicina, macrolídeos, imipenem ou tigeciclina. Além disso, é crucial avaliar a ocorrência de distúrbios hematológicos por meio da contagem de células sanguíneas, quando do uso de Lnz, por exemplo. Adicionalmente, é importante estar ciente de que os aminoglicosídeos podem desencadear ototoxicidade ou afetar a função vestibular, além da função renal, o que exige atenção especial a esses potenciais efeitos adversos (Gopaldaswamy *et al.*, 2020). É fundamental que a equipe que acompanha o paciente em tratamento esteja atenta para esse tipo de ocorrência de forma a minimizar os efeitos e tentar evitar a interrupção do tratamento.

Justamente em virtude da complexidade em realizar o diagnóstico e o tratamento das MNT, essas atividades estão geralmente restritas aos serviços

de referência e centros de pesquisa. No Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES), o ambulatório de referência estadual em tratamento de tuberculose trabalha, desde dezembro de 1993, com diagnóstico baseado em cultura e identificação da espécie de patógeno e com realização de testes de sensibilidade *in vitro* em muitos casos, graças à colaboração do NDI. Isso permitiu formar um melhor conhecimento dos casos de MNT existentes no nosso meio, porém ainda faltam estudos que avaliem e consolidem esse conhecimento e permitam a sua divulgação no meio científico como forma de contribuir para o aprimoramento da experiência nacional no manejo das doenças causadas por MNT, agentes que apresentam um variado espectro de manifestações clínicas a depender da espécie envolvida e do *status* imunológico do paciente (Lee *et al.*, 2015). Uma condição de manejo especialmente complexo é a doença causada por *M. abscessus*, para a qual existem poucas opções terapêuticas e há grande frequência de falência no tratamento, não existindo consenso sobre o critério de cura na literatura científica. Trata-se de microrganismo de comportamento biológico peculiar sob vários aspectos, principalmente no que tange à resistência a antimicrobianos e à incorporação de material genético a partir de outros microrganismos (Davidson *et al.*, 2014).

Apesar do incremento nas publicações brasileiras nos últimos anos, elas estão restritas a um pequeno número de centros de pesquisa, visto que são poucos os centros nacionais que dispõem de estrutura laboratorial adequada para identificação das MNT e realização de testes de sensibilidade com determinação da concentração mínima inibitória das drogas (Couto de Mello *et al.*, 2013; Fusco da Costa *et al.*, 2013; Lima *et al.*, 2013).

Uma análise rápida dos estudos publicados permite observar que há diversas lacunas, principalmente no que se refere à avaliação dos mecanismos imunológicos diretamente envolvidos no adoecimento por esses microrganismos. Do mesmo modo, não encontramos estudos nacionais sobre a virulência de cepas micobacterianas ou sobre a sua variabilidade genética relacionada com a resistência antimicrobiana, fatores que podem estar relacionados com a maior gravidade clínica ou com a falência nos tratamentos. Outra questão importante é que os medicamentos antimicrobianos atualmente empregados no tratamento de infecções por MNT não foram originalmente desenvolvidos com esse propósito. Sua eficácia no tratamento de infecções por MNT foi estabelecida com base na demonstração de atividade *in vitro* ou em modelos animais, em testes de suscetibilidade a medicamentos e na observação de resultados clínicos na prática médica (Pennington *et al.*, 2021).

3. JUSTIFICATIVA

As doenças causadas por MNT encontram-se em processo de reconhecimento pela comunidade científica mundial como doenças emergentes. Por não serem doenças de notificação compulsória, despertarem pouco interesse na comunidade médica e terem diagnóstico difícil, existem lacunas importantes na literatura quanto a sua ocorrência e sua distribuição geográfica. Além disso, há escassez de estudos robustos que permitam esclarecer aspectos epidemiológicos, microbiológicos, imunológicos e de tratamento. Diante dessa realidade, pesquisas baseadas em coorte populacional consolidada, que ofereçam informações abrangentes sobre aspectos microbiológicos, clínicos e terapêuticos e que sejam provenientes de serviços especializados podem desempenhar um papel fundamental no aprimoramento do entendimento dessas doenças.

4. OBJETIVOS

4.1 Construir uma série histórica dos casos de micobacteriose pulmonar não-tuberculosa, de 1998 a setembro de 2023, e verificar se houve um aumento da sua ocorrência.

4.2 Descrever as características clínicas e epidemiológicas de pacientes diagnosticados com DP-MNT.

4.3 Verificar se existem diferenças clínicas e epidemiológicas entre os pacientes com DP-MNT causada por diferentes grupos de micobactérias.

4.4 Verificar se existem diferenças nos desfechos do tratamento – cura, falência e encerramento de tratamento sem cura – entre os diferentes grupos de micobactérias identificadas.

4.5 Verificar quais são os eventos adversos aos medicamentos que ocorreram com maior frequência e verificar se há associação com o antimicrobiano utilizado.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi conduzido no ambulatório 5, referência em tratamento de tuberculose do HUCAM-UFES, e no Laboratório de Micobacteriologia do NDI.

O HUCAM-UFES é um hospital universitário federal com capacidade instalada para 244 leitos de internação clínica e cirúrgica, Unidade de Terapia Intensiva para adultos (UTIA) e neonatal (UTIN) e maternidade de alto risco. Exibe também um complexo ambulatorial de referência para inúmeras especialidades, incluindo o ambulatório de referência estadual para o controle de tuberculose. O hospital se localiza na cidade de Vitória, capital do Espírito Santo, para onde convergem pacientes referenciados de todo o estado, bem como de estados vizinhos.

O ambulatório de Tuberculose e de outras doenças causadas por MNT do HUCAM-UFES foi criado em dezembro de 1993 com o objetivo de funcionar como serviço de referência para a rede pública estadual no que se refere a casos graves necessitando de tratamento especializado em nível terciário de atenção, casos de diagnóstico duvidoso, necessitando de procedimentos especializados, casos de TB em tratamento apresentando complicações, casos suspeitos ou confirmados de resistência aos fármacos e casos suspeitos ou confirmados de MNT.

5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizada uma série histórica dos casos de DP-MNT atendidos, no ambulatório 5 - tuberculose do HUCAM-UFES, de junho de 1998 a setembro de 2023. (Objetivo 4.1). Na sequência, foram abordadas as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais do grupo de pacientes selecionados (Objetivo 4.2). Depois, foram descritas as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes agrupados conforme os grupos de microrganismos identificados como agente etiológico da doença pulmonar (Objetivo 4.3). Os resultados dos tratamentos foram comparados entre os grupos de microrganismos identificados (Objetivo 4.4). Foi realizado o estudo descritivo dos eventos adversos do tipo toxicidade apresentados pelos pacientes (Objetivo 4.5).

5.3 AMOSTRA E AMOSTRAGEM

5.3.1 Seleção da amostra

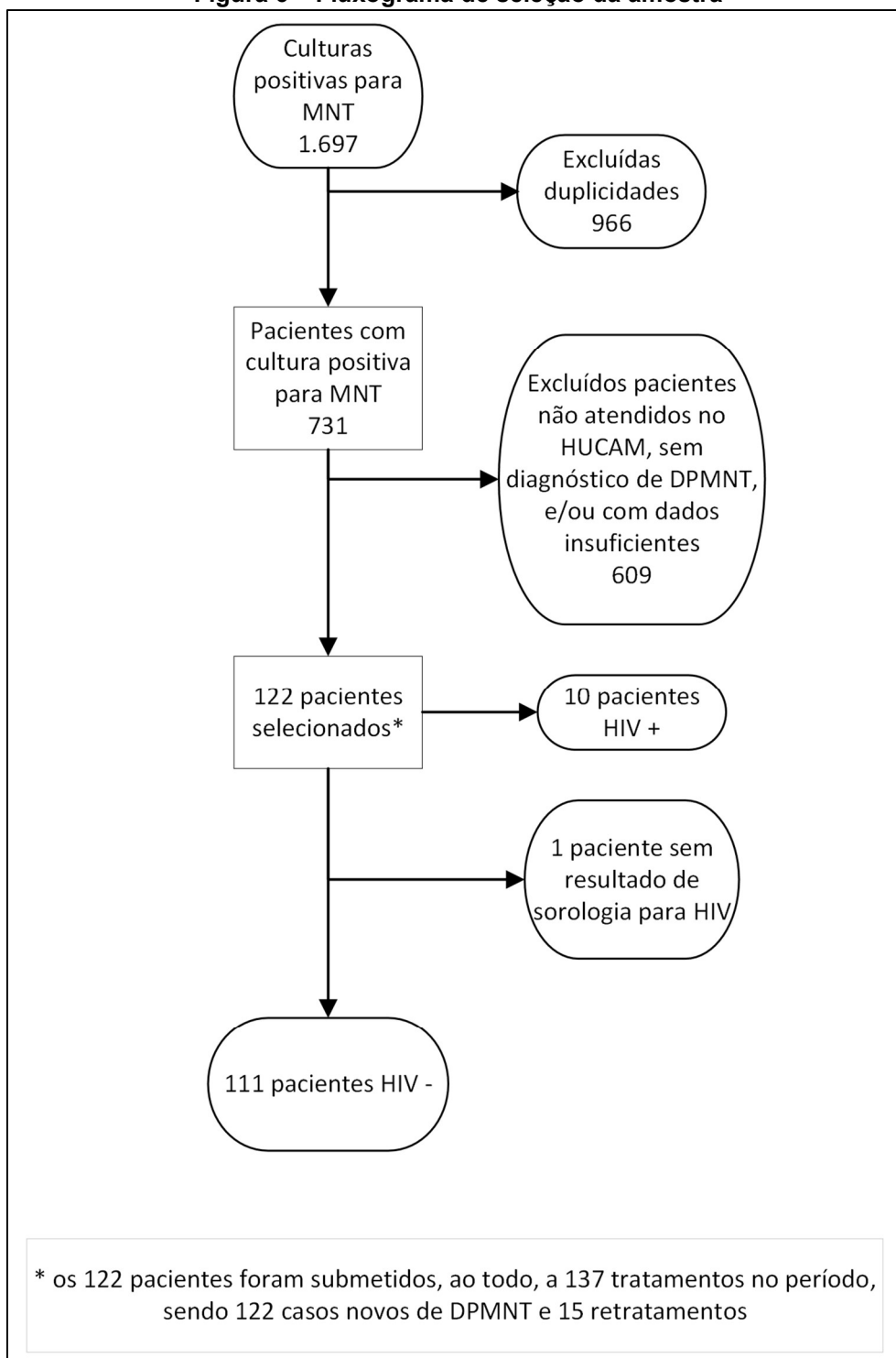
A amostra de estudo é o conjunto de pacientes diagnosticados com DP-MNT de acordo com os critérios da ATS (Daley *et al.*, 2020; Griffith *et al.*, 2007), e tratados no ambulatório 5 - tuberculose do HUCAM-UFES de janeiro de 1998 a setembro de 2023.

Foi realizado um levantamento das culturas positivas para MNT a partir do cadastro de culturas do sistema TB-NOTES, do laboratório de micobacteriologia do NDI, de junho de 1998 a setembro de 2023. Os casos identificados com cultura positiva para MNT em espécimes clínicos provenientes

do aparelho respiratório foram avaliados para inclusão no estudo. Foram incluídas culturas de escarro espontâneo, escarro induzido, lavado broncoalveolar e, para um espécime, hemocultura, proveniente de um caso com doença disseminada e com acometimento também pulmonar. Foram identificadas 1.697 culturas positivas para MNT. Para selecionar os pacientes, foram excluídas as duplicidades, mantendo-se apenas uma cultura positiva para uma MNT para cada paciente. Dessa forma, foram obtidos 731 pacientes, com média de 2,32 espécimes positivos para cada um. Com a lista nominal dos pacientes, foram pesquisados, nos registros do HUCAM-UFES, os que possuíam avaliação no ambulatório de referência estadual em tuberculose quanto aos procedimentos de diagnóstico e tratamento. Foram incluídos os pacientes diagnosticados e tratados no período de estudo de junho de 1998 até setembro de 2023, totalizando 122 pacientes com diagnóstico de DP-MNT (quadro clínico compatível, mais de um isolado de MNT em cultura de escarro ou um isolado de MNT em lavado broncoalveolar e achados de imagem pulmonar compatíveis, excluídos outros diagnósticos), todos tratados no ambulatório do HUCAM-UFES. Desta forma, 609 pacientes foram excluídos da análise por possuir pelo menos um critério de exclusão: sem diagnóstico de DP-MNT, não tratados no ambulatório do HUCAM, dados de prontuário médico do paciente insuficiente ou transferência antes de concluir o tratamento. Na análise dos fatores associados à ocorrência de DP-MNT, os pacientes vivendo com HIV foram separados dos outros pacientes, uma vez que a epidemiologia da ocorrência de doença por MNT na população vivendo com HIV já é bem conhecida e poderia influenciar os resultados da análise. Foram identificados 10 casos de pacientes vivendo com HIV e 111 pacientes cuja sorologia para HIV foi

negativa. Um paciente não possuía resultado de sorologia para HIV e foi excluído da análise (Figura 6).

Figura 6 – Fluxograma de seleção da amostra



Dentre os selecionados, oito pacientes apresentaram mais de um episódio novo de DP-MNT (sete pacientes apresentaram DP-MNT duas vezes e um paciente apresentou três vezes, não classificados como recidivas). Seis pacientes realizaram um retratamento, três pacientes realizaram dois retratamentos e um paciente realizou três retratamentos. Deste modo, foram incluídos 122 casos novos e 15 retratamentos no período, totalizando 137 tratamentos de DP-MNT. Não foram incluídas, como casos novos, as ocorrências de retratamento após falência terapêutica ou interrupção de tratamento.

5.3.2 Critérios de Elegibilidade:

a) Critérios de inclusão:

Indivíduos com idade igual ou maior que 18 anos, diagnosticados com DP-MNT, conforme os critérios da ATS, com cultura realizada no laboratório de micobacteriologia do NDI ou no LACEN-ES e tratados no ambulatório de tuberculose do HUCAM-UFES, no período de 01 de junho de 1998 a 30 de setembro de 2023.

b) Critérios de exclusão:

Casos com dados de registro do prontuário médico insuficientes para a avaliação pretendida e os transferidos para outros serviços antes do término do tratamento.

5.4 VARIÁVEIS DE ANÁLISE

As variáveis analisadas foram número de pacientes com diagnóstico de DP-MNT, idade, sexo, local de residência, cor, tempo de doença em meses, sintomas apresentados, alterações em exames de imagem, história de tratamento anterior para tuberculose, hábitos de vida, como etilismo, tabagismo e consumo de drogas ilícitas, presença de comorbidades, espécime clínico analisado para o diagnóstico, resultado da baciloscopia, microrganismo isolado na cultura, tipo de teste para identificação da espécie isolada, esquema de tratamento realizado, tempo de tratamento realizado em meses, presença de toxicidade ao tratamento, tipo de toxicidade apresentada e desfecho do tratamento. Os desfechos do tratamento foram classificados de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (MS) para tratamento de MNT com modificações: cura – o achado de pelo menos duas culturas negativas, com intervalo de 30 dias após a conversão da cultura com o final da terapia antimicobacteriana (12 meses após conversão); término de tratamento sem controle de cura – indivíduo que completou o tempo estipulado para o tratamento, com evolução clínica e radiológica favoráveis, sem comprovação microbiológica de cura; interrupção de tratamento – 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 em tratamento; óbito por MNT – indivíduo cujo óbito foi causado por MNT, ocorrido durante o tratamento; óbito

por outra causa – indivíduo cujo óbito deveu-se a causas diferentes de MNT, ocorrido durante o tratamento (Brasil, 2021); interrupção por toxicidade – quando o tratamento foi suspenso devido à toxicidade relacionada.

5.5 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados por meio de consulta ao sistema TB Notes do NDI, para identificação de dados de isolamento e das micobactérias, e ao prontuário do paciente no HUCAM-UFES, em formato eletrônico e físico, quando necessário, com preenchimento da ficha “Instrumento De Coleta De Dados Do Prontuário Médico” (Anexo 1). Depois de sua coleta, os dados foram organizados em planilhas, utilizando o software Microsoft Excel 365®, e numerados aleatoriamente, de maneira a não ser possível a identificação nominal dos pacientes incluídos no estudo.

5.6 CULTURA E IDENTIFICAÇÃO DE ESPÉCIES E TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE A FÁRMACOS

5.6.1 Procedimentos laboratoriais:

Para o diagnóstico microbiológico, foram seguidos os seguintes procedimentos laboratoriais:

a) Cultivo Primário

Os espécimes foram processados pelo método de Petroff (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008), inoculadas em meio de cultura de Ogawa, incubadas em

estufa na faixa de temperatura de $36 \pm 1^\circ\text{C}$ e acompanhadas semanalmente por até oito semanas para observação de crescimento bacteriano.

b) Identificação dos isolados

Análise fenotípica: todos os isolados foram observados em meio de cultura sólido quanto às suas características fenotípicas, como tempo de crescimento, aspecto das colônias e produção de pigmentos. Ao longo do tempo, o método de identificação das espécies foi sofrendo modificações em virtude do advento de novas tecnologias, conforme descrito a seguir:

De 1998 a agosto de 2007: implementação do sistema de registro e controle informatizado TB NOTES no laboratório de micobacteriologia do NDI. Nessa época, as culturas positivas para MNT eram processadas no laboratório de micobacteriologia do NDI e identificadas por método fenotípico em laboratório de referência em S. Paulo.

De 2002 a 2006: implementação de cultura pelo método Ogawa em estufa nas Unidades Sanitárias. Todos os casos diagnosticados mediante cultura de escarro na Região Metropolitana da Grande Vitória, ou seja, todas as culturas positivas, eram encaminhadas ao laboratório de micobacteriologia do NDI, com identificação mais precoce de MNT, mas ainda por método fenotípico.

De setembro de 2007 a agosto de 2021: introduzido o método de identificação das espécies de MNT pelo método molecular PRA-hsp65, no laboratório de micobacteriologia do NDI.

De outubro de 2021 a dezembro de 2021: os isolados passaram a ser encaminhados ao LACEN/ES para identificação das MNT. Nos primeiros meses, foi utilizado o teste Speed Oligo para realizar essas identificações.

A partir do final de dezembro de 2021, no LACEN/ES, passou-se a utilizar o teste GenoType Mycobacterium CM para realizar as identificações.

5.7 ANÁLISE DE DADOS (ANÁLISE ESTATÍSTICA)

Foi utilizada estatística descritiva para descrever e sumarizar o conjunto de dados. Os dados qualitativos foram apresentados com distribuições de frequência absoluta e relativa. Já os dados quantitativos, foram descritos como medidas de tendência central e de variabilidade.

Na análise das variáveis quantitativas, utilizou-se, para verificar a normalidade dos dados, o teste de Shapiro-Wilk. Para comparar os grupos em relação ao tempo de doença e ao tratamento, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para as distribuições não normais. Para as variáveis qualitativas, foi utilizada o teste de Qui-quadrado. Para verificar a relação entre as variáveis qualitativas segundo o grupo, foram utilizadas razões de prevalências (RP) e intervalos de confiança, mediante a regressão de Poisson. O nível de significância adotado foi de 5%. A análise estatística foi realizada pelo *software* estatístico Stata versão 13.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

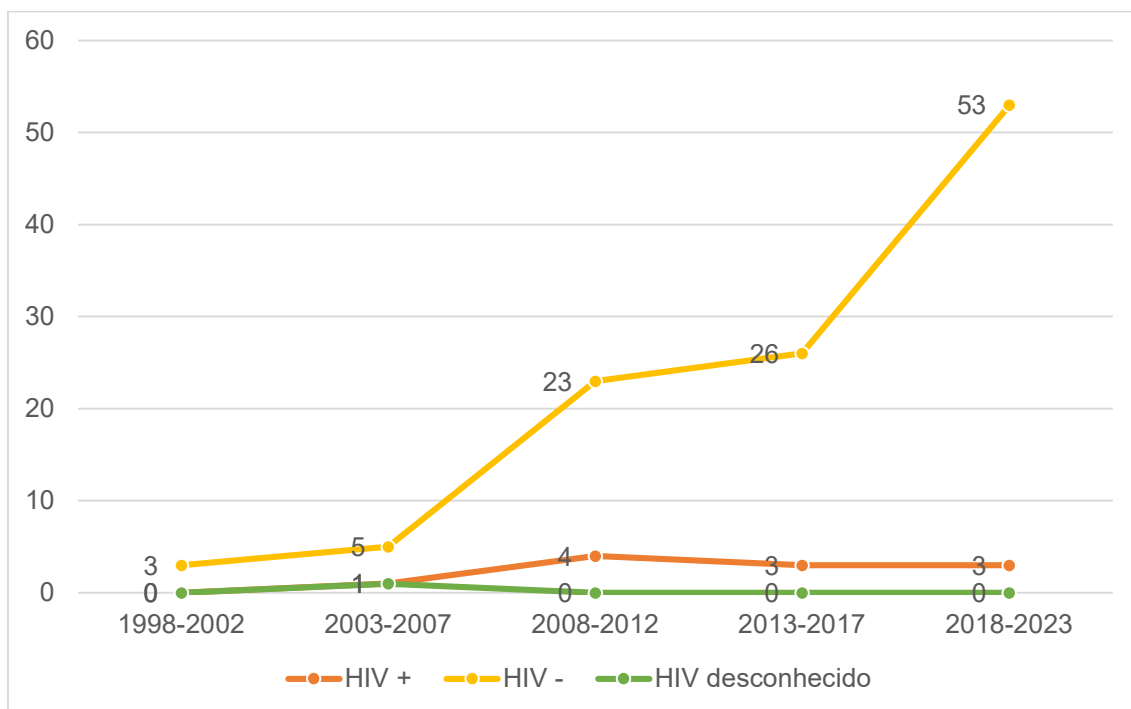
O projeto foi cadastrado e aprovado pelo CEP-HUCAM sob o CAAE 83337424.8.0000.5071.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 NÚMERO DE CASOS DE DP-MNT NO PERÍODO E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

O número de casos novos tratados distribuídos por períodos de cinco anos está apresentado na Figura 7.

Figura 7 – Número de casos de doença pulmonar por Micobactérias não tuberculosas por período



Foi possível visualizar um aumento progressivo no número de casos de DP-MNT tratados no ambulatório do HUCAM no grupo de pacientes com sorologia negativa para HIV e uma tendência de estabilidade no número de casos de DP-MNT em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Tais resultados vão ao encontro da literatura brasileira e internacional sobre o tema, que alerta para

o aumento do número de casos de forma global (Carneiro *et al.*, 2018; Couto de Mello *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2023). Uma pesquisa conduzida no Centro de Referência Professor Hélio Fraga, localizado no Rio de Janeiro, revelou a presença de 174 indivíduos diagnosticados com doença pulmonar causada por micobactérias não tuberculosas no período compreendido entre 1993 e 2011. Durante o intervalo de tempo de 1993 a 2005, foram identificados de cinco a sete casos anualmente. A partir do ano de 2006, observou-se um aumento significativo, com aproximadamente 20 casos diagnosticados anualmente, e esse patamar foi mantido, variando entre 20 e 40 casos por ano, até o final do período de estudo (Couto de Mello *et al.*, 2013). Entretanto, por não ser doença de notificação compulsória no Brasil, o desconhecimento da incidência e da prevalência nacional do agravo não nos permite afirmar uma real elevação no número de acometidos (Brasil, 2021). No nosso estudo, o aumento na curva de casos ocorre, principalmente, a partir de 2014, quando ocorreu a introdução do TRM – XPERT Mtb Rif® ou Gene XPERT® na rotina de diagnóstico de TB nas unidades básicas de saúde. O avanço tecnológico para o diagnóstico micobacteriológico, sem a menor dúvida, contribuiu para o aumento do número de pacientes identificados com DP-MNT. Entretanto, ainda permanecem subdiagnosticados os pacientes que não tiveram e que ainda não têm acesso aos métodos de cultura e de análise por biologia molecular para isolamento e identificação de MNT. No Espírito Santo, os equipamentos ficam concentrados em cidades estratégicas, para onde os espécimes dos pacientes são encaminhados. Tais cidades são Cariacica, Cachoeiro de Itapemirim, Serra, Vila Velha e Vitória. Entre elas, apenas Cachoeiro de Itapemirim não está na região

metropolitana. Isto explica a distribuição geográfica dos casos no mapa da figura 8. A maioria dos casos é proveniente da região metropolitana da Grande Vitória, notadamente dos municípios de Vila Velha (32; 28,8%), Vitória (17; 15,3%), Cariacica (15; 13,5%) e Serra (8; 7,2%), que, juntos, são responsáveis pela origem de 64,9% dos casos. Quando analisamos os outros municípios de área urbana, podemos incluir Cachoeiro de Itapemirim e Colatina, perfazendo um total de 74,8% dos casos. Matos et al (2004) também indicaram um predomínio de origem urbana (90%) nos pacientes, assim como Fusco da Costa (2013), em cuja série 72% dos pacientes eram de origem urbana. Apesar do Espírito Santo ser um estado de dimensões territoriais pequenas, ainda ocorrem dificuldades logísticas, especialmente disponibilidade de transporte, para que municípios menores encaminhem os materiais clínicos dos pacientes para exame nos centros, o que dificulta o diagnóstico etiológico adequado dos pacientes.

Figura 8 – Distribuição geográfica dos casos de Doença Pulmonar por Micobactérias não Tuberculosas, no Espírito Santo

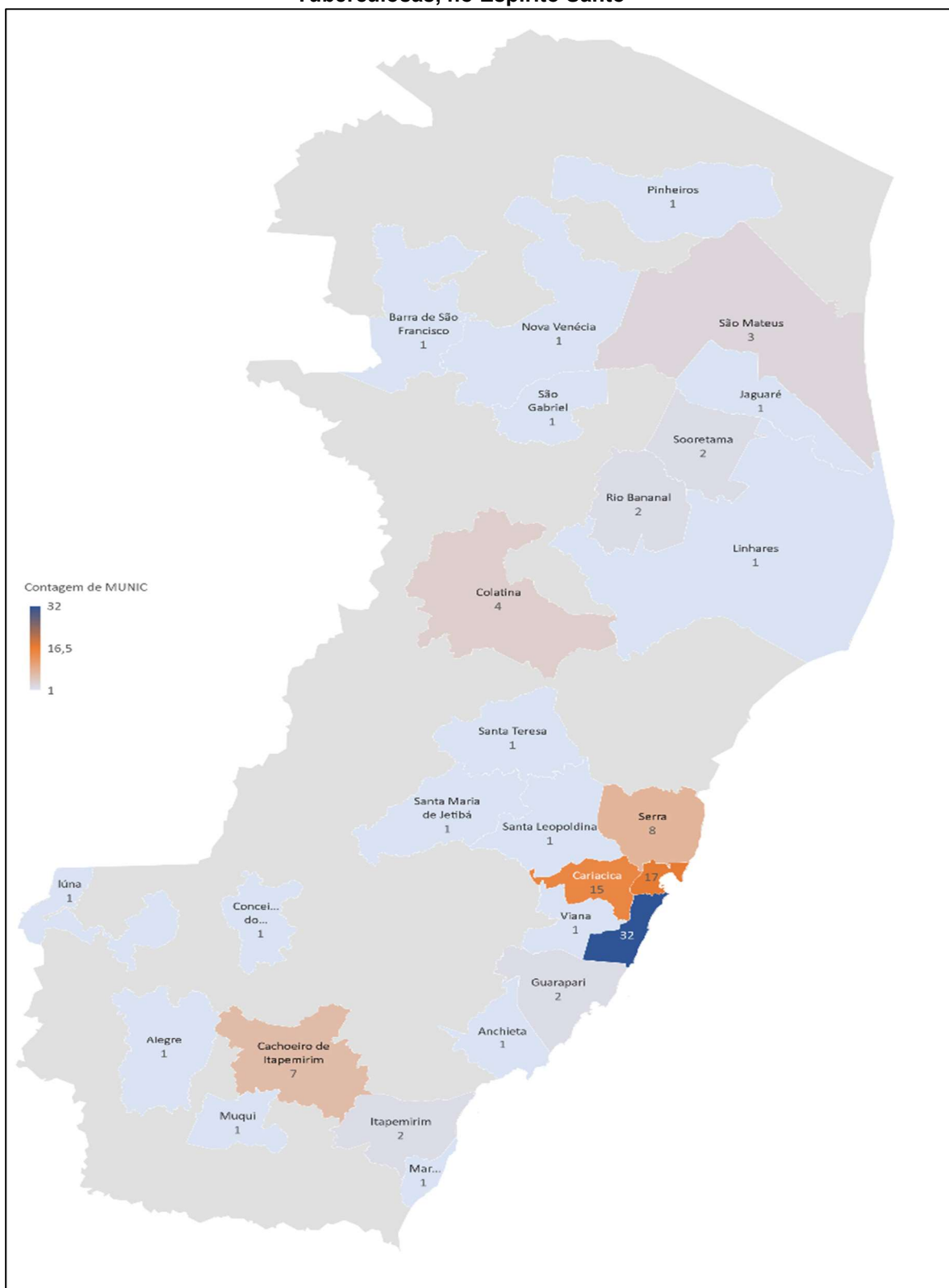
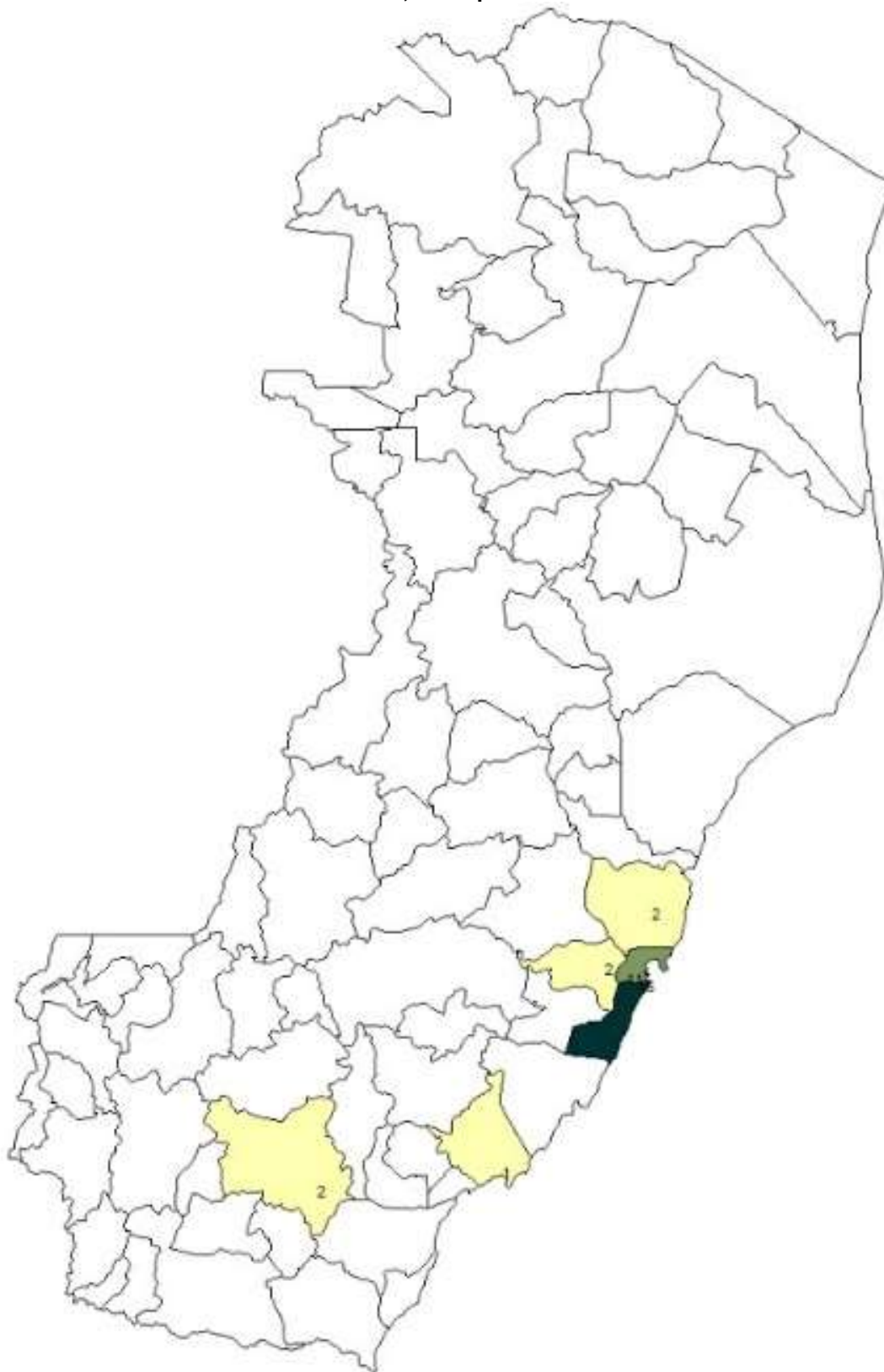


Figura 11 – Distribuição geográfica dos casos de doença pulmonar por *Mycobacterium kansasii*, no Espírito Santo



Verifica-se uma maior concentração do *M. kansasii* nos municípios da região metropolitana, notadamente Vitória e Vila Velha, demonstrando a correlação entre a ocorrência de *M. kansasii* e áreas industrializadas, onde o clima é mais quente e úmido e há maior quantidade de poluentes no ar (Donohue, 2021; Huang *et al.*, 2017; Khosravi *et al.*, 2020).

6.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA DO ESTUDO

Uma vez que a epidemiologia e as características clínicas das doenças por MNT em PVIH estão bem documentadas na literatura, a análise a seguir foi realizada para o grupo de pessoas sem infecção pelo HIV. A média de idade foi de $60,9 \pm 15,2$ anos, com mediana de 64, variando de 22 a 85 anos. Fusco da Costa (2013), no Pará, evidenciou mediana de idade de 52,3 anos, com 68,9% dos pacientes com idade acima de 50 anos. Os achados relativos à idade também corroboram alguns registros da literatura, onde a doença é característica por acometer indivíduos, com mais de 50 anos (Carneiro *et al.*, 2018; Couto de Mello *et al.*, 2013; Fusco da Costa *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023). Um estudo na Bahia com 19 pacientes com MNT evidenciou uma mediana de idade mais baixa (48,8) (Matos *et al.*, 2004). Diferentemente da literatura já publicada, na nossa amostra, o predomínio do sexo masculino foi muito discreto (51,8%) (Carneiro *et al.*, 2018; Couto de Mello *et al.*, 2013; De Lima Mota *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2023; Lopes *et al.*, 2022; Matos *et al.*, 2004). Entretanto, Fusco da Costa, no Pará, evidenciou mais pacientes do sexo feminino (72,4%). A forma de seleção dos pacientes pode ter sido responsável por essa diferença da literatura, uma vez que selecionamos todos os pacientes atendidos no serviço e esse acesso pode conter vieses ocultos, incluindo diferenças geográficas entre os diversos locais de estudos publicados. Entretanto, o desconhecimento da real prevalência não permite afirmar que haja um predomínio de sexo nos acometidos no Brasil. De todo modo, os dados do último Censo 2022 mostram que, no ES, há uma certa homogeneidade na

distribuição de homens e mulheres acima de 50 anos na população. O mesmo ocorre também para a cor declarada, já que 38,6% da população do estado se autodeclararam brancos e 49,8% se autodeclararam pardos (Panorama do Censo 2022, [s. d.]). Ainda assim, as informações de cor foram obtidas dos prontuários dos pacientes e podem estar sujeitas a erros de registro pelo profissional administrativo que os cadastrava. As características de situação conjugal e ocupação estão de acordo com a faixa etária da população acima de 50 anos, em que são mais comuns as pessoas com algum tipo de união ou os viúvos. Quanto à ocupação, não foi possível tecer afirmações devido ao grande número de casos sem informação. As características sociodemográficas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas da amostra do estudo

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	57 (51,4)
Feminino	54 (48,6)
Cor	
Branca	50 (45)
Parda	48 (43,2)
Preta	9 (8,1)
Não informado	4 (3,6)
Situação conjugal	
Solteiro	20 (18)
Casado/união estável	67 (60,4)
Divorciado/separado	9 (8,1)
Viúvo	10 (9)
Não informado	5 (4,5)
Ocupação	
Aposentado/inativo	34 (30,6)
Empregado assalariado	25 (22,5)
Autônomo	22 (19,8)
Do lar	11 (9,9)
Desempregado	1 (0,9)
Não informado	18 (16,2)
Origem	
Urbana	83 (74,8)
Interior	28 (25,2)

6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS CASOS DE DP-MNT ESTUDADOS

Frequentemente, pacientes com doença causada por MNT são inicialmente submetidos a tratamento para tuberculose, principalmente devido à detecção de BAAR no escarro ou LBA ou a testes terapêuticos para tuberculose por causa da semelhança entre os sintomas clínicos e as características das lesões pulmonares identificadas em exames de imagem (Brasil, 2021). Na nossa

amostra, cerca de dois terços dos pacientes haviam feito algum tratamento anterior para tuberculose e 19,8% tinham feito mais de um tratamento para tuberculose antes do diagnóstico de DP-MNT. Matos et al (2004) e Fusco da Costa (2013), por exemplo, evidenciaram que todos os pacientes avaliados em estudos na Bahia e no Pará, respectivamente, haviam sido tratados previamente para TB com base somente no resultado da baciloscopia positiva. Por essa razão, é frequente o paciente com DP-MNT estar em tratamento de TB ou, ainda, ter finalizado um ou mais tratamentos sem sucesso quando o diagnóstico de DP-MNT é finalmente obtido. Couto de Mello (2013) evidenciou que 58% dos pacientes avaliados haviam sido submetidos a um tratamento de TB e 79% foram encaminhados para o serviço de referência, que diagnosticou MNT, durante um tratamento de tuberculose. Outra situação descrita pelo mesmo autor é o risco aumentado de ocorrência de DP-MNT em pacientes com sequelas pulmonares de TB (Couto de Mello *et al.*, 2013). Com relação à situação de encerramento do último tratamento de TB, para 60% dos pacientes, houve mudança de diagnóstico de TB para DP-MNT. A Tabela 2 apresenta os dados sobre tratamento anterior para tuberculose e a classificação do encerramento do último tratamento, as comorbidades apresentadas pelos pacientes e os hábitos de vida.

Tabela 2 – Perfil dos tratamentos anteriores para tuberculose e situações de encerramento, comorbidades e hábitos de consumo

Variáveis	n (%)
Número de tratamentos anteriores para Tuberculose	
Nenhum	31 (27,9)
Um	58 (52,3)
Dois	17 (15,3)
Três	3 (2,7)
Mais de três	1 (0,9)
Sem informação	1 (0,9)
Situação de encerramento do último tratamento para TB	
Mudança de diagnóstico	48 (60)
Cura	21 (26,3)
Término do tempo sem controle de cura	7 (8,8)
Interrupção de tratamento	2 (2,5)
Não informado	2 (2,5)
Comorbidades	
Nenhuma	33 (29,7)
Doença cardiovascular	39 (35,1)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	17 (15,3)
Diabetes Mellitus	14 (12,6)
Doença Neurológica	12 (10,8)
Outras doenças pulmonares ^{a,b}	8 (7,2)
Hipotireoidismo	8 (7,2)
Neoplasia Maligna	7 (6,3)
Doença do Refluxo Gastroesofágico	7 (6,3)
Asma	4 (3,6)
Hábitos de consumo^c	
Álcool	12 (10,8)
Ex-etilista	12 (10,8)
Tabaco	20 (18)
Ex-tabagistas	21 (18,9)
Drogas ilícitas	2 (1,8)
Ex-usuário de drogas ilícitas	2 (1,8)

Nota a: Foram incluídas em outras doenças pulmonares: bronquiectasias, fibrose cística, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar prévio, Doença pulmonar fibrosante idiopática, silicose.

Nota b: Nessa amostra, apenas 2 pacientes apresentavam diagnóstico de fibrose cística.

Nota c: 45 (40,5%) pacientes declararam consumir pelo menos uma substância (álcool, tabaco ou drogas ilícitas).

Na presente casuística, 70,3% dos pacientes apresentavam pelo menos uma comorbidade. Em relação às comorbidades apresentadas, doenças cardiovasculares foram as mais prevalentes (35,1%), podendo representar uma característica da população em virtude da faixa etária e não, necessariamente, um fator de risco para a DP-MNT. Tal conclusão é reforçada pelo fato de não haver, na literatura, fundamentação para classificar as doenças cardiovasculares como condições predisponentes, sendo necessários mais estudos para avaliar se de fato pode haver alguma relação entre a comorbidade e a DP-MNT. As outras doenças mais prevalentes foram DPOC (15,3%) e diabetes mellitus (12,6%). Couto de Mello et al (2013) evidenciaram 21,8% de bronquiectasias, 20,7% de DPOC, 15,5% de doenças cardiovasculares e 9,8% de diabetes nos pacientes que foram avaliados. Fusco da Costa (2013) evidenciou bronquiectasias em 44,8% dos pacientes avaliados. Carneiro et al (2018) evidenciaram 23% dos pacientes com bronquiectasias e 17% com DPOC. Liu et al (2023), na China, demonstraram, como comorbidades mais frequentes, bronquiectasias (24,1%), DPOC (17,2%), doença cardiovascular (12,6%) e neoplasias (10,3%), restando apenas 10,3% de pacientes sem comorbidades. No nosso grupo de pacientes, apenas um havia recebido o diagnóstico de bronquiectasias previamente ao de DP-MNT. Destacamos a ocorrência de 33 pacientes (29,72%) sem qualquer comorbidade reconhecida na ocasião do diagnóstico de DP-MNT. No grupo estudado por Couto de Mello et al (2013), 33,9% dos pacientes também não apresentavam qualquer comorbidade na ocasião do diagnóstico de DP-MNT. Carneiro et al (2018), por sua vez, evidenciaram 23% sem comorbidades conhecidas. A ocorrência de outros

fatores de risco para DP-MNT não foi estudada no nosso grupo de pacientes, como o uso de corticoterapia ou de imunobiológicos. Porém, também não foi observada ocorrência de comorbidades que necessitassem dessas terapias. Um ponto importante a ser levantado é se os pacientes de fato não apresentavam comorbidades prévias ou se desconheciam seu diagnóstico. A dificuldade de acesso aos serviços de saúde pela população no Brasil é fato relevante, uma vez que a maioria dos brasileiros depende do Sistema Único de Saúde (SUS) e o acesso a diagnósticos de doenças crônicas não é equitativo no país. Aproximadamente 72,69 milhões de cidadãos brasileiros ainda não têm acesso à Estratégia Saúde da Família (ESF), porta de entrada para o SUS, o que equivale a cerca de 34% da população nacional. Dentro desse contingente, pelo menos 33,3 milhões de indivíduos também não contam com cobertura de planos de saúde privados, constituindo a população exclusivamente dependente do SUS. A maioria desses não beneficiados reside em áreas metropolitanas, com uma concentração significativa no Sudeste e nas capitais (Faria *et al.*, 2022). Muitos dos nossos pacientes provavelmente nunca haviam sido submetidos a um exame de imagem de tórax como a tomografia computadorizada, nem haviam sido avaliados por um pneumologista para investigar a presença de doenças pulmonares antes do diagnóstico de DP-MNT. Na ocasião do diagnóstico, não era mais possível saber se as alterações encontradas no exame de imagem eram decorrentes da condição mórbida em questão ou provenientes de morbidade pulmonar prévia.

Já no aspecto de hábitos de consumo, o uso prévio (18,9%) ou atual (18%) de tabaco foi aquele de maior frequência, o qual, classicamente, é associado a doenças pulmonares pelos efeitos diretos e indiretos causados no

parênquima pulmonar. Matos et al (2004) evidenciaram, no grupo de pacientes com DP-MNT, 32% de consumo de tabaco e 26% de consumo de álcool. Couto de Mello (2013) evidenciou tabagismo ou ex-tabagismo em 62,1% dos pacientes avaliados. Em nossa amostra, a maioria dos pacientes negou consumir álcool, tabaco ou substâncias ilícitas.

Na tabela 3, encontram-se as características clínicas dos indivíduos, bem como os resultados de imagem e a classificação radiológica da doença.

Tabela 3. Características clínicas, de imagem e classificação radiológica da doença

Variáveis	n (%)
Sintomas	
Tosse	104 (93,7)
Emagrecimento	58 (52,3)
Expectoração	54 (48,6)
Mucoide	37 (68,5)
Purulenta	6 (11)
Mucopurulenta	6 (11)
Hemoptoicos	51 (45,4)
Dispneia	45 (40,5)
Febre	41 (36,9)
Dor torácica	16 (14,4)
Sudorese noturna	13 (11,7)
Exame de imagem no início do tratamento	
Radiografia de tórax	61 (59)
Tomografia computadorizada do tórax	73 (65,8)
Extensão das lesões	
Mais de um lobo bilateral	78 (70,3)
Mais de um lobo unilateral	19 (17,1)
Unilobar	10 (9,26)
Tipo de lesão pulmonar	
Cavitária	76 (68,5)
Nodular	66 (59,5)
Bronquiectasias	63 (56,8)
Micronodular	26 (23,4)
Espessamento pleural	26 (23,4)
Reticular	22 (19,8)
Linfonomegalia	8 (7,2)
Derrame pleural	8 (7,2)
Miliar	1 (0,9)
Exame de Imagem ao final do tratamento	
Melhorado	58 (52,3)
Inalterado	14 (12,6)
Piorado	10 (9)
Não realizado	13 (11,7)

Variável	Mediana (Distância interquartilica)
Tempo de doença em meses	8 (6.04; 12.2)

Nota: Alguns pacientes tinham queixa de expectoração, porém sem a descrição clínica do tipo de expectoração

Os sintomas mais frequentes foram a tosse (93,7%), o emagrecimento (52,3%) e a expectoração (48,6%). Tais achados corroboram a descrição na literatura de que sintomas respiratórios são os mais frequentes, mas um terço dos casos apresenta também sintomas sistêmicos (Carneiro *et al.*, 2018; Couto de Mello *et al.*, 2013; De Lima Mota *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2023). Matos *et al.* (2004) registraram que todos os pacientes avaliados apresentavam tosse, seguida por dispneia (58%), fadiga (26%), hemoptise (21%) dor torácica (21%) e febre (16%). De Lima Mota *et al.* (2020) observaram tosse em 97,6% dos pacientes com DP-MNT, seguida de febre (83,3%), emagrecimento (69,1%), adinamia (50%) e dispneia (38%). Liu *et al.* (2023) descreveram a tosse como sintoma mais frequente (89,7%), acompanhada por hemoptise (29,9%). Na literatura, a evidência é de que as manifestações clínicas das infecções por MNT são diversas e, geralmente, inespecíficas. Na maioria dos casos de doença pulmonar causada por MNT, os pacientes evoluíram com tosse crônica ou recorrente, com ou sem expectoração. Estes sintomas podem ser acompanhados por manifestações constitucionais, como febre, fadiga, perda de peso e suores noturnos, além de dores no peito ou dificuldade respiratória. É importante observar que esses últimos sintomas podem surgir predominantemente em estágios avançados da doença. O diagnóstico pode ser particularmente desafiador, uma vez que muitos pacientes com DP-MNT já apresentam condições pulmonares preexistentes, como bronquiectasia ou

doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o que torna complexa a determinação da MNT como a causa subjacente dos sintomas apresentados (Pennington *et al.*, 2021).

A investigação com exame de imagem do tórax faz parte dos critérios diagnósticos da DP-MNT. Assim, 100% dos pacientes possuíam pelo menos uma imagem do tórax no início do tratamento, configurada como radiografia de tórax ou tomografia computadorizada do tórax. A maioria deles (90,74%) apresentava características de doença difusa nos pulmões. A lesão mais comumente encontrada foi a cavitária (68,5%) seguida por nódulos (59,5%) e bronquiectasias (56,8%). Tais achados podiam ser encontrados em um mesmo exame de imagem, frequentemente. Outros estudos brasileiros também descreveram essa predominância de cavitações. Matos *et al.* (2004) evidenciaram cavitações em 38,9% dos pacientes, infiltrados com ou sem nódulos em 27,7% e infiltrados com micro nódulos em 22,2%. Couto de Mello (2013) comprovou 67,8% com cavitações nas imagens de tórax e 32,2% com doença fibronodular. Fusco da Costa *et al.* (2013), no Pará, evidenciaram 34,5% de lesões cavitárias. De Lima Mota (2020) evidenciou 66,7% de cavitações. Um estudo realizado na China mostrou predominância de bronquiectasias (48,3%), seguidas por cavitações (37,9%) (Liu *et al.*, 2023).

Em relação ao tempo desde o início dos sintomas até a data do diagnóstico, a mediana foi de oito meses, variando entre seis e 12,2 meses, sinalizando a evolução insidiosa da doença e a dificuldade de diagnóstico, pela sua dependência de métodos microbiológicos não disponíveis em todos os locais de atendimento de saúde. Outro ponto importante é que boa parte desses pacientes é tratada primeiro para tuberculose pulmonar em virtude da

baciloscopia positiva e, só após não ter havido melhora com o tratamento ou ter sido detectada falha terapêutica, é que se investiga a MNT como causa do quadro clínico. Fusco da Costa, no Pará, relatou uma média de tempo de doença de 7,8 meses.

6.4 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DOS CASOS DE DP-MNT ESTUDADOS

A seguir, estão listadas as características microbiológicas dos casos de DP-MNT.

Tabela 4 – Características microbiológicas dos casos de doença pulmonar por Micobactérias Não Tuberculosas

Variáveis	n (%)
Espécime clínico analisado	
Escarro	86 (77,5)
Lavado Broncoalveolar	23 (20,7)
Punção Aspirativa por Agulha Fina	1 (0,9)
Hemocultura	1 (0,9)
Baciloscopia do espécime clínico	
Negativa	25 (22,5)
Positiva	14 (12,6)
+	35 (31,5)
++	21 (18,9)
+++	12 (10,8)
Não realizada	2 (1,8)
Sem informação	2 (1,8)
Técnica de identificação do microrganismo	
Molecular	103 (92,8)
Bioquímica	7 (6,3)
Sem identificação	1 (0,9)

Nota: Um paciente foi identificado com hemocultura positiva e tratava-se de um caso de doença disseminada com acometimento pulmonar

A maioria dos pacientes teve seu diagnóstico realizado com o exame do espécime clínico escarro (77,5%), mas, em um quinto dos pacientes, o diagnóstico etiológico foi possível por meio de lavado broncoalveolar. Na maioria dos espécimes analisados (73,8%), a baciloscopia resultou positiva, achado importante que pode explicar, em parte, a grande ocorrência de pacientes em tratamento de tuberculose no momento do diagnóstico de DP-MNT, uma vez que, no Brasil, é frequente iniciar o tratamento de TB pulmonar quando há BAAR positivo no exame de escarro, uma vez que o resultado do exame de cultura pode demorar até 40 dias. A baciloscopia positiva está relacionada ao grau de suspeição diagnóstica, à *expertise* do laboratório que realiza o exame, à coleta adequada do espécime clínico e à presença de lesões pulmonares que produzam expectoração. Quanto ao método de identificação, a maior parte dos isolados foi identificado por método molecular, propiciando maior acurácia diagnóstica. Apenas uma espécie ficou sem identificação.

Na tabela 5, apresentamos as espécies de MNT identificadas.

Tabela 5 – Espécies de Micobactérias Não Tuberculosas identificadas

Microrganismo identificado	n (%)
<i>M. abscessus</i>	37 (33,3)
<i>M. kansasii</i>	34 (30,6)
<i>M. intracellulare</i>	17 (15,3)
<i>M. avium</i>	12 (10,8)
<i>M. fortuitum</i>	2 (1,8)
<i>M. asiaticum</i>	1 (0,9)
<i>M. chelonae</i>	1 (0,9)
<i>M. interjectum</i>	1 (0,9)
<i>M. parmense</i>	1 (0,9)
<i>M. scrofulaceum</i>	1 (0,9)
<i>M. simiae</i>	1 (0,9)
<i>M. szulgai</i>	1 (0,9)
MNT não identificado	1 (0,9)

A espécie mais frequente foi *M. abscessus* (33,3%), seguida por *M. kansasii* (30,6%), e *M. intracellulare* (15,3%). Matos et al (2004), na Bahia, registraram que as MNT mais isoladas foram *M. chelonae/abscessus* (58%), *M. avium-intracellulare* (16%), *M. kansasii* (16%) e *M. fortuitum* (11%). Couto de Mello (2013), no Rio de Janeiro, evidenciou 33,9% de *M. kansasii*, 30,4% de CMA, 30,4% de *M. abscessus* e 8% de *M. fortuitum*. Fusco da Costa et al (2013), no Pará, encontraram 44,8% de *M. massiliense*, 10,3% de *M. avium*, 10,3% de *M. intracellulare*, 6,9% de *M. abscessus* e apenas 3,4% de *M. kansasii*. Carneiro et al (2018), no Rio Grande do Sul, evidenciaram CMA em 35% dos casos, *M. kansasii* em 17% e *M. abscessus* em 12%. Entretanto, a amostra do estudo era composta por 24% de PVHIV, o que pode ter influenciado a frequência maior de CMA. Segundo as informações registradas no SITE-TB, entre os anos de 2013 e 2019, um total de 2.731 novos casos de doença pulmonar causada por MNT foi registrado. Durante o período em questão, a micobactéria mais prevalente foi

o *M. kansasii*, com 622 casos identificados, seguida pelas espécies pertencentes ao CMA e pelo Complexo *M. abscessus*, com 612 e 339 casos, respectivamente (Brasil, 2021). Liu et al (2023), na China, evidenciaram *M. intracellulare* (33,3%), *M. abscessus* (28,7%), e *M. kansasii* (8%) entre as espécies mais prevalentes. Uma análise abrangente de espécies isoladas de espécimes clínicos humanos revelou que, aproximadamente, metade delas pertencem ao CMA. No entanto, é importante destacar que a frequência relativa do CMA varia significativamente de acordo com a região geográfica. Por exemplo, 31% dos isolados de MNT na América do Sul são identificados como pertencentes ao CMA, enquanto, na América do Norte, esse número é de 52%. Notavelmente, na Austrália, uma proporção ainda maior, aproximadamente 71% dos isolados, é atribuída ao CMA (Gopaldaswamy *et al.*, 2020).

Como a frequência absoluta dos dados individuais era muito variável e abrangia várias espécies, representadas por apenas uma cultura positiva, nós as agrupamos em grupos ou complexos para permitir uma melhor avaliação das suas diferenças.

Tabela 6 – Micobactérias identificadas agrupadas por grupos ou complexos

Grupo/Complexo	n (%)
Grupo <i>M. abscessus</i>	37 (33,3)
<i>M. kansasii</i>	34 (30,6)
CMA	30 (27)
Complexo <i>M. fortuitum</i>	2 (1,8)
Grupo <i>M. chelonae</i>	1 (0,9)
Outras MNT	7 (6,3)

Após este agrupamento, o Grupo *M. abscessus* (33,3%) manteve o primeiro lugar entre as MNT mais frequentes, seguido por *M. kansasii* (30,6%) e Complexo *M. avium-intracellulare* (27%).

Para a análise comparativa, foram considerados os três grupos de maior frequência no estudo, *M. abscessus*, *M. kansasii* e CMA.

6.5 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS POR GRUPOS DE MNT

A mediana de idade foi de 67 para o Grupo *M. abscessus*, 66 para CMA, e 60 para *M. kansasii*. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,099$). Fusco da Costa et al (2013) encontraram, no Pará, uma mediana de idade para o grupo *M. abscessus* de 60,7 anos. Koh et al. (2017), na Coreia do Sul, identificaram uma mediana de idade para o grupo *M. abscessus* de 57 anos. Wang et al. (2021), na China, encontraram média de idade de 65 anos para *M. intracellulare* e 64,7 anos para *M. abscessus*. Na Tabela 7 encontram-se as outras características sociodemográficas dos pacientes por grupo ou complexo de MNT.

Tabela 7 – Análise das características sociodemográficas dos pacientes com MNT

Variáveis	CMA n = 30	Grupo <i>M.</i> <i>abscessus</i> N = 37	<i>M. kansasii</i> n = 34	P	
					n (%)
Sexo					
Masculino	12 (40)	14 (37,8)	25 (73,5)	0,004*	
Feminino	18 (60)	23 (62,2)	9 (26,5)		
Estado civil					
Solteiro	4 (13,3)	8 (21,6)	6 (17,6)	0,808	
Casado/união estável	21 (70)	18 (48,6)	21 (61,8)		
Divorciado/separado	1 (3,3)	5 (13,5)	3 (8,8)		
Viúvo	3 (10)	4 (10,8)	2 (5,9)		
Não informado	1 (3,3)	2 (5,4)	2 (5,9)		
Cor					
Branca	14 (46,7)	16 (43,2)	16 (47,1)		0,912
Preta	4 (13,3)	2 (5,4)	2 (5,9)		
Parda	11 (36,7)	17 (45,9)	15 (44,1)		
Não informado	1 (3,3)	2 (5,4)	1 (2,9)		

Teste de qui-quadrado; * Houve associação estatisticamente significativa entre o grupo de microrganismos isolado e o sexo do paciente (p<0,05).

Houve predomínio do sexo feminino nos grupos CMA (60%) e *M. abscessus* (62,2%) e predomínio do sexo masculino no grupo *M. kansasii* (73,5%) demonstrando possível associação entre a MNT isolada e o sexo do paciente (p=0,004).

Tabela 8 – Análise comparativa de sexo entre os grupos *M. abscessus* e *M. kansasii* e o Complexo *M. avium-intracellulare*

Variáveis	Grupo <i>M. abscessus</i>	P	<i>M. kansasii</i>	P
	RP (IC 95%)		RP (IC 95%)	
Sexo[#]				
Masculino	1		1	
Feminino	1.02 (0.72; 1.43)	0.901	0.63 (0.46; 0.84)	0.002*

Quando comparados os grupos *M. kansasii* e MAC, verifica-se 37% menor probabilidade de mulheres no grupo *M. kansasii*. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre *M. abscessus* e CMA.

Fusco da Costa et al (2013), no Pará, demonstraram um predomínio do sexo feminino no grupo *M. abscessus* apesar, de não o quantificarem. Um estudo da Coreia do Sul avaliou pacientes com DP-MNT por *M. abscessus* e encontrou um predomínio do sexo feminino (78%) (Koh *et al.*, 2017). Não houve associação entre as variáveis estado civil e grupos de MNT, tampouco entre cor e grupos de MNT.

6.6 ANÁLISE CLÍNICA DOS CASOS DE DP-MNT POR GRUPO

As características, clínicas, de imagem e microbiológicas estão sumarizadas na tabela 9.

Tabela 9 – Análise das características clínicas por grupo/complexo de Micobactérias Não Tuberculosas

Variáveis	CMA	Grupo <i>M. abscessus</i>	<i>M. kansasii</i>	P
	n = 30	N = 37	n = 34	
n (%)				
Sintomas				
Tosse				
Sim	28 (93,33)	36 (97,30)	32 (94,12)	0,723
Não	2 (6,67)	1 (2,70)	2 (4,95)	
Febre				
Sim	10 (33,33)	12 (32,43)	14 (41,18)	0,708
Não	20 (66,67)	25 (67,57)	20 (58,82)	
Hemoptóicos				
Sim	10 (33,33)	21 (44,12)	15 (44,54)	0,157
Não	20 (66,67)	16 (43,24)	19 (55,88)	
Emagrecimento				
Sim	16 (53,33)	18 (48,65)	18 (52,94)	0,910
Não	14 (46,67)	19 (51,35)	16 (48,51)	
Dispneia				
Sim	17 (56,67)	11 (29,73)	14 (41,18)	0,084
Não	13 (43,33)	26 (70,27)	20 (58,82)	
Expectoração				
Sim	15 (50,00)	18 (48,65)	18 (52,94)	0,935
Não	15 (50,00)	19 (51,35)	16 (47,06)	
Mucoide				
Sim	10 (34,48)	13 (38,24)	11 (34,38)	0,933
Não	19 (65,52)	21 (61,76)	21 (65,63)	
Purulenta				
Sim	2 (6,90)	2 (5,88)	2 (6,25)	0,986
Não	27 (93,10)	32 (94,12)	30 (93,75)	
Mucopurulenta				
Sim	1 (3,45)	3 (8,82)	2 (6,32)	0,682
Não	28 (96,55)	31 (91,18)	30 (93,75)	
Dor torácica				
Sim	3 (10,00)	4 (10,81)	8 (23,53)	0,216
Não	27 (90,00)	33 (89,19)	26 (76,47)	
Sudorese noturna				
Sim	3 (10,00)	4 (10,81)	5 (14,71)	0,818
Não	27 (90,00)	33 (89,19)	29 (85,12)	

Observa-se que a tosse foi o sintoma mais frequente em todos os grupos, atingindo mais de 93% dos pacientes. Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis sinais/sintomas clínicos e os grupos de MNT.

Na tabela 10 encontram-se as informações sobre o tempo de doença em meses para cada grupo/complexo de MNT.

Tabela 10 - Tempo de doença em meses para cada grupo/complexo de Micobactérias Não Tuberculosas

Variável	CMA	Grupo <i>M. abscessus</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>P</i>
	Mediana (Distância interquartílica)			
Tempo de doença em meses	12.2 (7.55;19.80)	11 (5.33; 13.3)	6.35 (4.99; 9.00)	0.084

A mediana de tempo do início dos sintomas até o diagnóstico para os grupos CMA e *M. abscessus* foi de cerca de um ano. Apesar da mediana para *M. kansasii* ser menor, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Um estudo chinês comparou pacientes com DP-MNT por *M. abscessus* e *M. intracellulare* e encontrou uma mediana de tratamento para tuberculose prévio ao diagnóstico de MNT de quatro e seis meses, respectivamente, porém sem significância estatística (Wang *et al.*, 2022). Se considerarmos que o tempo de doença por MNT nos nossos pacientes em meses está diretamente relacionada ao tratamento empírico de tuberculose diante de um achado de BAAR positivo no escarro, em nosso caso, os pacientes parecem estar sujeitos a maior demora para se obter o diagnóstico de MNT, se comparados aos do estudo da China.

Na tabela 11 estão descritas as características de exames de imagem pulmonar por grupo/complexo de MNT.

Tabela 11 – Análise das características de exames de imagem radiográfica pulmonar por grupo/complexo de Micobactérias Não Tuberculosas

Variáveis	CMA	Grupo <i>M. abscessus</i>	<i>M. kansasii</i>	P
	n = 30	N = 37	n = 34	
	n (%)			
Achados de imagem pulmonar				
Normal	1 (3,33)	0 (0)	0 (0)	0,308
Alterado	29 (96,67)	37 (100)	33 (100)	
Radiografia de tórax				
Sim	17 (56,67)	21 (56,76)	63 (63,64)	0,803
Não	13 (43,33)	16 (43,24)	12 (36,36)	
TC de tórax				
Sim	18 (60,00)	27 (72,97)	19 (57,58)	0,351
Não	12 (40,00)	10 (27,03)	14 (42,42)	
Localização pulmonar				
Difusa	28 (93,33)	35 (6,67)	27 (81,82)	0,072
Localizada	2 (6,67)	1 (2,78)	6 (18,18)	
Tipo de lesão				
Cavitária				
Sim	22 (73,33)	24 (66,67)	26 (78,79)	0,526
Não	8 (26,67)	12 (33,33)	7 (21,21)	
Nodular				
Sim	17 (56,67)	19 (54,29)	23 (71,88)	0,289
Não	13 (43,33)	16 (45,71)	9 (28,13)	
Bronquiectasias				
Sim	17 (56,67)	26 (74,29)	16 (50,00)	0,108
Não	13 (43,33)	9 (25,71)	16 (50,00)	
Micronodular				
Sim	7 (23,33)	8 (22,86)	9 (28,13)	0,863
Não	23 (76,67)	27 (77,14)	23 (71,88)	
Espessamento pleural				
Sim	10 (33,33)	9 (25,71)	6 (18,75)	0,423
Não	20 (66,67)	26 (74,29)	26 (81,25)	
Reticular				
Sim	6 (20,00)	7 (20,00)	5 (15,63)	0,873
Não	24 (80,00)	28 (80,00)	27 (84,38)	
Linfonodomegalia				
Sim	3 (10,00)	0 (0)	4 (12,50)	0,111
Não	27 (90,00)	35 (100)	28 (87,50)	
Derrame pleural				
Sim	3 (10,00)	1 (2,86)	2 (6,25)	0,491
Não	27 (90,00)	34 (97,14)	30 (93,75)	
Miliar				
Sim	1 (3,33)	0 (0)	0 (0)	0,324
Não	29 (96,67)	35 (100)	32 (100)	

Apesar de Wang et al (2021) terem relatado associação do achado de cavitação na imagem pulmonar com CMA quando comparado ao grupo *M. abscessus* (49,6% versus 19,4%; $p=0,002$), no presente estudo não foi observada associação entre as variáveis “achados de imagem ao exame radiográfico pulmonar” e grupos de MNT estudados. A presença de cavitações foi o achado mais comum nos grupos CMA (73,33%) e *M. kansasii* (78,79%), e bronquiectasias foi mais frequente em *M. abscessus* (74,59%). Em um estudo na Coreia do Sul, para pacientes com *M. abscessus*, o achado cavitações foi evidenciado em 43% e bronquiectasias em 79% (Koh et al., 2017). Liu et al (2023), na China, demonstraram que pacientes com *M. intracellulare* apresentavam mais cavitações (90,9%).

Na tabela 12, estão listadas as informações sobre número de tratamentos anteriores para tuberculose pulmonar, comorbidades e hábitos de consumo.

Tabela 12. Número de tratamentos anteriores para Tuberculose pulmonar, comorbidades e hábitos de consumo segundo Grupo/Complexo de MNT

Variáveis	CMA n = 30	Grupo <i>M.</i> <i>abscessus</i> n = 37	<i>M. kansasii</i> n = 34	P	n (%)		
Número de tratamentos anteriores para tuberculose							
Nenhum	6 (20,00)	6 (16,67)	16 (47,06)				
Um	19 (63,3)	21 (58,33)	12 (35,29)				
Dois	5 (16,67)	6 (16,67)	5 (14,71)	0.031*			
Três	0 (0)	3 (8,33)	0 (0)				
Mais de três	0 (0)	0 (0)	1 (2,94)				
Comorbidades							
Doença Cardiovascular							
Sim	16 (53,33)	15 (40,54)	5 (14,71)	0.004*			
Não	14 (46,67)	22 (59,46)	29 (85,29)				
Diabetes Mellitus							
Sim	6 (20,00)	2 (5,41)	5 (14,71)	0.192			
Não	24 (80,00)	35 (94,59)	29 (85,29)				
DPOC							
Sim	4 (13,33)	6 (16,22)	6 (16,65)	0.892			
Não	26 (86,67)	31 (83,78)	28 (82,35)				
Neoplasia							
Sim	4 (13,33)	2 (5,41)	0 (0)	0.078			
Não	26 (86,67)	35 (94,59)	34 (100)				
Hábitos de consumo							
Álcool							
Sim	4 (13,33)	3 (8,11)	5 (10,00)	0.589			
Não	23 (76,67)	31 (83,78)	3 (8,11)				
Ex-etilista	5 (10,00)	23 (67,65)	6 (17,65)				
Tabaco							
Sim	1 (3,33)	4 (10,81)	14 (41,18)	0.001*			
Não	22 (73,33)	26 (70,27)	14 (41,18)				
Ex-tabagistas	7 (23,33)	7 (18,92)	6 (17,65)				
Drogas ilícitas							
Sim	0 (0)	2 (5,41)	0 (0)	0.327			
Não	29 (96,67)	34 (91,89)	34 (100)				
Ex-usuário de drogas ilícitas	1 (3,33)	1 (2,70)	0 (0)				

Em relação ao número de tratamentos anteriores para tuberculose, verificamos que o grupo *M. kansasii* apresentou a maior proporção de pacientes

que nunca foram submetidos a um tratamento de tuberculose antes do diagnóstico de DP-MNT (47,06%).

Tabela 13 – Análise de associação do fator número de tratamentos prévios para tuberculose entre os grupos de Micobactérias Não Tuberculosas, comparados ao CMA

Variáveis	Grupo <i>abscessus</i>	P	Grupo <i>M. kansasii</i>	P
	RP (IC 95%)		RP (IC 95%)	
Número de tratamentos[#]				
Nenhum	1		1	
Um	1.02 (0.65; 1.61)	0.915	0.65 (0.48; 0.88)	0.006*
Dois	1.04 (0.59; 1.85)	0.879	0.76 (0.50; 1.16)	0.212
Três	1.5 (0.69; 3.22)	0.300	-	-
Mais de três	-	-	1.27 (0.51; 3.15)	0.593

Na análise de razão de prevalências, quanto ao número de tratamentos de tuberculose realizados antes do diagnóstico de DP-MNT, é possível notar que há 35% menos probabilidade de um tratamento prévio de tuberculose no grupo *M. kansasii*, em relação ao grupo CMA, diferença com significância estatística para um tratamento prévio de tuberculose. Não houve diferença significativa entre os grupos *M. abscessus* e CMA. Como o tratamento de *M. tuberculosis* é muito semelhante ao de *M. kansasii*, acaba por ser eficaz para este último, fazendo com que os pacientes tivessem resultados clínicos favoráveis sem a identificação da micobactéria, resultando na menor frequência de tratamento prévio para tuberculose neste grupo.

Ainda assim, a maioria dos pacientes com DP-MNT por *M. kansasii* (52,94%) já havia tratado tuberculose anteriormente. Um estudo chinês, que comparou pacientes com DP-MNT por *M. abscessus* e *M. intracellulare*, encontrou proporções altas de tratamento para TB por um a 36 meses, previamente ao diagnóstico de MNT (64,5% e 62,8% respectivamente) (Wang *et al.*, 2022)

Em relação às comorbidades, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as quatro comorbidades mais frequentemente avaliadas, exceto para doença cardiovascular. Houve uma frequência maior de portadores de doença cardiovascular nos grupos CMA (53,33%) e *M. abscessus* (40,54%) quando comparados com o grupo *M. kansasii* (14,71%). Entretanto, não há, tradicionalmente, relação conhecida entre doença cardiovascular e DP-MNT. Portanto, é possível que tal associação tenha ocorrido porque não foi possível controlar fatores de confusão.

Para os hábitos de vida, houve diferença entre os grupos no consumo de tabaco. Os grupos *M. abscessus* e CMA apresentaram maior proporção de pacientes que nunca fumaram (70,27% e 73,33% respectivamente) do que o grupo *M. kansasii* (41,18%).

Tabela 14 – Análise da associação do uso de tabaco com a ocorrência de doença pulmonar por *M. abscessus* e *M. kansasii* em relação ao Complexo *M. avium-intracellulare*

Variáveis	Grupo <i>abscessus</i> RP (IC 95%)	P	Grupo <i>M. kansasii</i> RP (IC 95%)	P
Tabaco#				
Não	1		1	
Sim	1.24 (0.70; 2.22)	0.452	1.85 (1.35; 2.52)	P<0.001
Ex-tabagistas	0.96 (0.63; 1.45)	0.849	1.11 (0.76; 1.63)	0.580

Na análise da razão de prevalências, houve 85% mais probabilidade de tabagismo no grupo *M. kansasii* em relação ao grupo CMA. Entretanto, não há, na literatura, uma associação entre tabagismo e um grupo específico de MNT. Sabe-se que há associação entre a DP-MNT e uso de tabaco. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de existência de fatores de confusão não controlados.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a proporção de pacientes ex-tabagistas. Tradicionalmente, sabe-se que o

consumo de tabaco, atual ou pregresso, é fator de risco para a ocorrência de infecções e alterações estruturais pulmonares. Entretanto, tal diferença em relação à etiologia ainda não foi descrita. Não houve diferença significativa entre os grupos para os outros hábitos de vida avaliados.

6.7 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DOS CASOS DE DP-MNT POR GRUPO DE MNT

Na tabela 15 estão descritas as características microbiológicas dos grupos.

Tabela 15 – Características microbiológicas por grupos de Micobactérias Não Tuberculosas

Variáveis	CMA n = 30	Grupo <i>M.</i> <i>abscessus</i> n = 37	<i>M. kansasii</i> n = 34	P
	n (%)			
Espécime clínico analisado				
Escarro	22 (73,33)	28 (75,68)	29 (85,29)	0,459
Lavado Broncoalveolar	7 (23,33)	9 (24,32)	5 (14,71)	
Punção Aspirativa por agulha fina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hemocultura	1 (3,33)	0 (0)	0 (0)	
Baciloscopia do espécime clínico				
Negativa	7 (24,1)	7 (19,4)	7 (21,2)	0,967
Positiva	5 (17,2)	6 (16,7)	3 (9,1)	
+	7 (24,1)	12 (33,3)	12 (36,4)	
++	6 (20,7)	7 (19,4)	8 (24,2)	
+++	4 (13,8)	4 (11,1)	3 (9,1)	

A maioria dos pacientes obteve seu diagnóstico por meio de cultura de escarro, não ocorrendo diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Também não houve diferença significativa entre os grupos para o resultado da baciloscopia. Um estudo na China, ao comparar pacientes com *M.*

abscessus e *M. intracellulare*, demonstrou que os do grupo *M. abscessus* apresentavam uma proporção mais alta de BAAR positivo (66,1% e 45,2% respectivamente; $p=0,032$) (Wang *et al.*, 2022). Um estudo na Coreia do Sul evidenciou uma proporção de BAAR positivo nos espécimes clínicos dos pacientes com *M. abscessus* de 90% (Koh *et al.*, 2017)

6.8 CARACTERÍSTICAS DOS TRATAMENTOS REALIZADOS POR GRUPO DE MNT

Para determinar a terapia mais apropriada, é crucial identificar a espécie da micobactéria e realizar o TSA. Entretanto, é fundamental destacar que o valor clínico dos testes de sensibilidade aos fármacos para MNT ainda permanece incerto, não havendo, frequentemente, uma associação clara entre os resultados obtidos *in vivo* e *in vitro* (Brasil, 2021). Na nossa realidade, a solicitação e a realização de TSA ainda não é uma prática comum, ficando restrita aos casos em que o médico assistente o solicita à equipe de laboratório de micobacteriologia do NDI.

Quanto aos tratamentos utilizados, vários esquemas com associações de antimicrobianos foram relatados. Todos estão listados na tabela 16.

Tabela 16 – Esquemas de tratamentos utilizados em cada grupo/complexo de Micobactérias Não Tuberculosas

Microrganismo	Esquema antimicobacteriano	N	%
CMA			
	R+E+CLA	14	46,7
	R+H+E+CLA	11	36,7
	E+AM+CLA+CFZ	1	3,3
	E+CLA	1	3,3
	R+H+E+AM+CLA	1	3,3
	R+H+Z+E+CLA	1	3,3
Grupo	M.		
abscessus			
	AM+CLA	9	24,3
	AM+CLA+MOX	6	16,2
	AM+CLA+LNZ+CFZ	5	13,5
	AM+CLA+MOX+LNZ+CFZ	4	10,8
	AM+CLA+IMI+TIG+LNZ+CFZ	2	5,4
	AM+CLA+MOX+IMI	2	5,4
	AM+CLA+CIP	1	2,7
	AM+CLA+LNZ	1	2,7
	AM+CLA+MOX+IMI+TIG	1	2,7
	AM+CLA+MOX+IMI+TIG+CFZ	1	2,7
	AM+CLA+MOX+LNZ	1	2,7
	AM+CLA+MOX+IMI+TIG+LNZ	1	2,7
	CLA+MOX+IMI	1	2,7
	E+S+AM+CLA+MOX	1	2,7
	S+OFL+CLA	1	2,7
M. kansasii			
	R+H+E	18	52,9
	R+H+E+CLA	8	23,5
	R+H+CLA	2	5,9
	AM+CLA+MOX	1	2,9
	E+AM+OFL+CLA	1	2,9
	R+E+S	1	2,9
	R+H+Z+E	1	2,9
	R+H+Z+E+AM+CLA	1	2,9
	R+Z	1	2,9

Tal variedade de associações de antimicrobianos pode refletir, por vezes, a evolução do tratamento das MNT ao longo dos anos. O primeiro documento internacional orientando o tratamento de MNT data de 1990 (Wallace *et al.*,

1990), o segundo foi publicado em 1997 (Wallace *et al.*, 1997), o terceiro somente em 2012 (Wallace *et al.*, 2012) e o mais atual em 2020 (Daley *et al.*, 2020). Tal evolução ocorreu, inicialmente, com o advento da infecção pelo HIV, muito associada às infecções por MNT e, após a era dos antivirais de alta resposta, que modificaram o curso da infecção pelo HIV, pelo aumento da identificação de infecções por MNT em pacientes com sorologia negativa para o HIV. Além disso, há que se considerar a ocorrência frequente de eventos adversos durante o tratamento que acaba por levar à troca de antimicrobianos e à disponibilidade de novas medicações ao longo do tempo no SUS. No Brasil, o primeiro documento oficial com orientações para o diagnóstico e o tratamento de doenças causadas por MNT foi publicado apenas em 2021 (Brasil, 2021). Por essa razão, existe uma variedade de associações de antimicrobianos implementada ao longo dos vinte cinco anos de trabalho no ambulatório do HUCAM.

Para o CMA, a associação mais utilizada foi rifampicina, etambutol e claritromicina (46,7%), seguida pela mesma associação com a adição de isoniazida (36,7%). Essas duas associações representaram 83,4% dos tratamentos para o CMA, estando de acordo com as recomendações do MS e da ATS (Brasil, 2021; Daley *et al.*, 2020). A variação pode ter ocorrido pela disponibilidade do fármaco rifampicina em associação com a isoniazida disponibilizada pelo MS para o tratamento de tuberculose. Couto de Mello *et al.* (2013), no Rio de Janeiro, demonstraram que 54,7% dos pacientes com CMA foram tratados com rifampicina, etambutol e claritromicina. Matos *et al.*, em 2004, na Bahia, relataram que, entre os pacientes com *M. avium-intracellulare*, 66,6% receberam um macrolídeo (claritromicina ou azitromicina) em associação com

etambutol e amicacina e 33,4% receberam um tratamento alternativo com ofloxacina, amicacina e etambutol em decorrência da impossibilidade do uso de macrolídeo. A literatura destaca que a introdução do macrolídeo claritromicina foi fundamental para o sucesso do tratamento do CMA (Wallace *et al.*, 1997).

Para o tratamento do grupo *M. abscessus*, a variedade de associações antimicrobianas foi maior. Tal fato pode ser explicado pela dificuldade de resposta ao tratamento e pela maior toxicidade dos medicamentos recomendados. De todo modo, a associação amicacina e claritromicina foi a mais utilizada (24,3%), seguida pela mesma associação com a adição de moxifloxacina (16,2%) e, depois, pela associação amicacina, claritromicina, linezolida e clofazimina (13,5%) e por esta mesma associação com a adição de moxifloxacina (10,8%). Matos *et al.* (2004), na Bahia, relataram que os pacientes com *M. chelonae/abscessus* e *M. fortuitum*, receberam, na sua maioria (55,5%), um macrolídeo (claritromicina ou azitromicina) associado a ofloxacina e amicacina e 44,5% utilizaram ofloxacina, amicacina e clofazimina dada a impossibilidade do uso de macrolídeo por indisponibilidade temporária do medicamento. Couto de Mello *et al.* (2013) também registraram que os pacientes com MCR foram tratados com claritromicina em combinação com amicacina. Em outro estudo da Coreia do Sul, a claritromicina também foi o antimicrobiano consistentemente mais frequente no tratamento de *M. abscessus* (60%), seguido por fluoroquinolona (63%) e doxiciclina (25%). Para o tratamento de *M. abscessus*, o MS recomendou, a partir de 2021, uma divisão em duas fases, ou seja, uma fase de ataque, com a prescrição de amicacina, tigeciclina, imipenem ou ertapenem, claritromicina e clofazimina, com duração de um a três meses,

seguida por uma fase de manutenção com amicacina inalatória, claritromicina, moxifloxacina e clofazimina por 12 meses, com o critério de negatificação da cultura ou de 18 meses de tratamento em caso de impossibilidade de coleta de escarro (Brasil, 2021). Nossa avaliação incluiu pacientes que foram tratados, em sua maioria, antes dessa recomendação. Por este motivo, há pouca utilização do esquema citado. Nesse sentido, os casos que o utilizaram foram todos prescritos a partir de 2021. A ATS recomenda tratamento guiado por TSA (Daley *et al.*, 2020), situação um tanto distante para a realidade brasileira, que apresenta dificuldades na execução de culturas e na realização de TSA em decorrência da pouca disponibilidade de tecnologias. Outro fator importante é a dificuldade de relacionar a MIC *in vitro* com a biodisponibilidade e com os resultados do tratamento *in vivo* (Brasil, 2021, 2022).

Para o tratamento de *M. kansasii*, a associação mais encontrada foi rifampicina, isoniazida e etambutol (52,9%), seguida pela mesma associação com adição de claritromicina (23,5%), exatamente conforme as orientações do MS e da ATS (Brasil, 2021; Wallace *et al.*, 1997), com destaque para a recomendação brasileira da adição de claritromicina na presença de resistência a rifampicina em 2020 (Brasil, 2021). Entretanto, a adição de claritromicina para os nossos pacientes não considerou resultados de TSA, mas sim, provavelmente, evidências na literatura de boa resposta ao tratamento de *M. kansasii* com uso de claritromicina (Daley *et al.*, 2020). Couto de Mello *et al.* (2013) referiram que 52% dos pacientes com *M. kansasii* foram tratados com rifampicina, etambutol e isoniazida. Matos *et al.*, em 2004 na Bahia, demonstraram que o tratamento dos pacientes com *M. kansasii* foi realizado com rifampicina, isoniazida, etambutol e estreptomicina por 9 a 12 meses. A ATS, em

sua última recomendação, orienta o uso da associação azitromicina ou claritromicina com rifampicina ou rifabutina e etambutol como primeira linha e refere que tanto isoniazida quanto claritromicina podem ser consideradas no tratamento quando associadas a rifampicina e etambutol (Daley *et al.*, 2020).

Tabela 17 – Tempo de tratamento realizado por grupo de Micobactérias Não Tuberculosa

Variável	CMA	Grupo <i>M. abscessus</i>	<i>M. kansasii</i>	P
	Mediana (Distância Interquartílica)			
Tempo de tratamento em meses	12.2 (9,00; 14.06)	13 (12; 15.41)	12 (11,12; 13.00)	0.339

O tempo de tratamento para cada grupo foi semelhante, com as medianas convergindo para um ano. Os resultados chamam a atenção para a ausência de tratamentos que completassem 18 meses, conforme a recomendação do MS para os casos onde há impossibilidade de coleta de escarro (Brasil, 2021). Entretanto, tal recomendação foi publicada a partir de 2021 e a maioria dos pacientes foi tratada antes desta recomendação. Couto de Mello (2013) evidenciou uma mediana de tempo de tratamento de 19 meses.

Na tabela 18, está descrita a ocorrência de toxicidade durante os tratamentos para cada grupo. Foram consideradas toxicidade em geral e o tipo específico de toxicidade.

Tabela 18 – Toxicidade apresentada durante o tratamento por grupo de Micobactérias Não Tuberculosas

Variável	CMA	Grupo <i>M. abscessus</i>	<i>M. kansasii</i>	P
	n (%)			
Toxicidade geral				
Sim	9 (30)	21 (56,8)	11 (32,4)	0.042*
Hepática				
Sim	0 (0)	4 (10,81)	0 (0)	0.027*
Renal				
Sim	0 (0)	2 (5,41)	1 (2,94)	0.432
Alergia cutânea				
Sim	2 (6,67)	3 (8,1)	1 (2,94)	0,642
TGI				
Sim	2 (6,67)	13 (35,14)	4 (11,8)	0.005*
Ototoxicidade				
Sim	1 (3,3)	4 (10,81)	0 (0)	0.098
Ocular				
Sim	5 (16,67)	2 (5,46)	3 (8,82)	0.313

* $p < 0,05$ demonstra significância

Verifica-se que o grupo *M. abscessus* apresentou a maior proporção de toxicidade geral (56,8%) quando comparado aos grupos *M. kansasii* (32,4%) e CMA (30%) ($p=0,042$). Isso se deve ao uso de medicamentos com maior potencial de toxicidade nos esquemas de tratamento selecionados e em sua associação. Em relação ao tipo de toxicidade, o grupo *M. abscessus* apresentou maior toxicidade hepática (10,81%) do que os outros grupos ($p=0,027$). O grupo *M. abscessus* também apresentou maior intolerância gastrointestinal (35,14%) em relação aos outros dois grupos CMA (6,67%) e *M. kansasii* (11,8%) ($p=0,005$). Não houve diferença estatisticamente significativa para os outros tipos de toxicidade.

Na tabela 19, estão descritos os dados a respeito de toxicidade por antimicobacteriano utilizado.

Tabela 19 – Ocorrência de toxicidade segundo antimicobacteriano utilizado

Antimicobacteriano	Toxicidade n (%)	P
Rifampicina	21 (30,88)	0,009*
Isoniazida	16 (32,65)	0,132
Pirazinamida	0 (0)	0,038*
Etambutol	20 (28,99)	0,001*
Estreptomicina	1 (25,00)	0,519
Amicacina	20 (50,00)	0,128
Ofloxacina	2 (66,67)	0,350
Claritromicina	39 (44,83)	0,080
Moxifloxacina	15 (71,43)	0,001*
Imipenem	6 (66,67)	0,096
Tigeciclina	4 (80,00)	0,066
Linezolida	12 (85,71)	P<0,001*
Clofazimina	12 (80,00)	0,001*
Azitromicina	1 (100)	0,224
Ciprofloxacina	0 (0)	0,239
Sulfametoxazol/tri metoprim	1 (100)	0,224
Rifabutina	0 (0)	-

Dentre os pacientes que utilizaram esquemas contendo rifampicina (68), a maioria (69,2%, $p=0,009$) não apresentou toxicidade. Dentre os que utilizaram esquemas com pirazinamida (6) nenhum apresentou toxicidade ($p=0,038$). Dentre os que usaram esquemas com etambutol (69), a maioria (71,01%) não apresentou toxicidade ($p=0,001$). Dentre os que utilizaram esquemas contendo moxifloxacina (21), a maioria (71,43%) apresentou toxicidade ($p=0,001$). Dentre os pacientes que utilizaram esquemas contendo linezolida (14), a maioria (85,7%) apresentou toxicidade (0,001). Dentre os que utilizaram clofazimina (15), a maioria (80%) apresentou toxicidade. Os dados relatados não significam que a toxicidade está diretamente relacionada ao medicamento avaliado, tampouco que a utilização de determinado antimicrobiano confere proteção contra

determinada toxicidade. Questões relativas à toxicidade medicamentosa perpassam farmacocinética e farmacodinâmica, além de reações de hipersensibilidade e intolerância gástrica, adicionadas ao fato de que o uso concomitante de medicamentos, sejam os antimicrobianos do esquema utilizado ou, ainda, outras medicações utilizadas para tratamento de comorbidades, resulta em interações medicamentosas que podem potencializar eventos adversos. Notadamente, os três antimicrobianos que aparentemente poderiam ter associação com toxicidade no presente estudo foram mais utilizados em pacientes portadores de *M. abscessus*, e, em sua maioria, em associação, reforçando a hipótese de que o uso concomitante das medicações é que pode estar mais relacionado à toxicidade, não o uso individual do medicamento. Curiosamente, não houve associação entre uso de amicacina e toxicidade, o que provavelmente está relacionado ao uso da amicacina por via inalatória que, sabidamente, reduz os eventos adversos sistêmicos. O uso de rifampicina e etambutol ocorreu nos dois grupos de MNT que apresentaram menos toxicidade, CMA e *M. kansasii*, e a pirazinamida foi pouco utilizada. Portanto, a significância estatística para a associação com menor toxicidade pode ter sido ao acaso.

Na tabela 20, descrevemos os resultados de exames de imagem pulmonar ao final do tratamento, conforme os grupos/complexos de MNT.

Tabela 20 - Exame de imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento por grupo de Micobactérias Não Tuberculosas

Variável	CMA	Grupo <i>M. abscessus</i>	<i>M. kansasii</i>	P
	n (%)			
Exame de Imagem				
Melhorado	16 (64.00)	16 (48.48)	33 (75.86)	0.148
Inalterado	4 (16.00)	6 (18.18)	3 (10.34)	
Piorado	2 (8.00)	7 (21.21)	0 (0)	
Não realizado	3 (12.00)	4 (12.12)	4 (13.79)	

Em relação ao exame de imagem ao final do tratamento, os grupos *M. kansasii* (75,86%) e CMA (64%) apresentaram mais o desfecho melhorado do que o grupo *M. abscessus* (48,8%). Entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

A situação de encerramento dos tratamentos encontra-se na tabela 21.

Tabela 21 – Situação de encerramento do tratamento por grupos de Micobactérias Não Tuberculosas

Variável	CMA	Grupo <i>M. abscessus</i>	<i>M. kansasii</i>	P
	n (%)			
Situação de encerramento do tratamento				
Em tratamento	3 (10)	1 (2,7)	2 (5,9)	0,001*
Cura	12 (40)	12 (32,4)	20 (58,8)	
Término de tratamento sem controle de cura	7 (23,3)	3 (8,1)	2 (5,9)	
Interrupção de tratamento	1 (3,3)	1 (2,7)	8 (23,5)	
Falência	3 (10)	15 (40,5)	1 (2,9)	
Óbito por MNT	3 (10)	2 (5,4)	1 (2,9)	
Óbito por outra causa	1 (3,3)	1 (2,7)	0 (0)	
Interrupção por toxicidade	0 (0)	1 (2,7)	0 (0)	

Verifica-se que seis pacientes se encontravam em tratamento na ocasião do fechamento da coleta de dados. A maior proporção de cura foi apresentada

pelo grupo *M. kansasii* (58,8%), seguida pelo CMA (40%) e pelo *M. abscessus* (32,4%) que, por sua vez, apresentou a maior proporção de falência de tratamento (40,5%) ($p=0,01$). Em um estudo no Rio de Janeiro, as taxas de cura por espécies foram 71,4% para *M. kansasii*, 57,8% para CMA e 25% para *M. abscessus* (Couto de Mello *et al.*, 2013). Em um estudo na Coreia do Sul, foi evidenciada uma taxa de cura para *M. abscessus* de 42%. Entretanto, eles dispunham de TSA para as espécies isoladas (Koh *et al.*, 2017). Matos *et al.* (2004) demonstraram, para o grupo *M. kansasii*, 50% de cura e 50% de óbito. Para o CMA, as frequências foram 66,6% de cura e 33,4% de óbito. Já para o grupo MCR, houve 33,3% de cura, 33,3% de falência, 22,2% de óbito por outra causa que não a DP-MNT e 11,1% de interrupção de tratamento.

Na tabela 22, encontra-se a análise da associação entre desfecho do tratamento e grupo de MNT isolado.

Tabela 22 – Análise da situação de encerramento do tratamento de doença pulmonar por Micobactérias não tuberculosas dos grupos *M. abscessus* e *M. kansasii* em relação ao Complexo *M. avium-intracellulare*

Variáveis	Grupo <i>M. abscessus</i>	P	Grupo <i>M. kansasii</i>	P
	RP (IC 95%)		RP (IC 95%)	
Situação de encerramento do tratamento[#]				
Cura	1		1	
Em tratamento	0,75 (0,32; 1,75)	0,506	0,74 (,41; 1,31)	0,310
Término de tratamento sem controle de cura	0,8 (0,45; 1,40)	0,440	0,53 (0,32; 0,89)	0,018*
Interrupção de tratamento	1,00 (0,36; 2,77)	0,999	1,30 (0,91; 1,86)	0,149
Falência	1,33 (0,89; 1,98)	0,159	0,57 (0,27; 1,17)	0,126
Óbito por MNT	0,9 (0,44; 1,83)	0,772	0,57 (0,27; 1,17)	0,126
Óbito por outra causa	0,52 (0,36; 2,77)	0,999	0,28 (0,03; 2,04)	0,212
Interrupção por toxicidade	1,50 (0,64; 3,50)	0,349	-	-

* $p<0,05$ [#]RP segundo grupo de referência CMA

Verifica-se que, no grupo *M. kansasii*, há probabilidade 47% menor de que haja pacientes com término de tratamento sem controle de cura do que no grupo CMA. Não houve diferença estatística para as outras situações de encerramento de tratamento. Dentre os pacientes com desfecho cura, no CMA, a maioria (10 casos, 83,3%) utilizou o esquema padrão com rifampicina, etambutol e claritromicina. No grupo *M. abscessus*, os 12 casos curados utilizaram a associação amicacina com claritromicina. Dentre eles, seis casos utilizaram ainda linezolida e clofazimina para completar o esquema, entretanto, os outros seis casos que não utilizaram esses dois últimos antimicrobianos foram tratados até o ano de 2014, quando não havia ainda a disponibilidade deles para compor o tratamento. No grupo *M. kansasii* todos os 20 casos, que apresentaram o desfecho cura, utilizaram o esquema com rifampicina, isoniazida e etambutol.

Avaliamos também a possível associação entre o resultado do exame de imagem ao final do tratamento com a situação de encerramento do tratamento. Os dados estão descritos na tabela 23. Verificamos que a maioria dos pacientes com exame de imagem melhorado ao final do tratamento obteve o desfecho cura (70,69%) e a maioria dos pacientes com exame de imagem piorado encerrou o tratamento com falência (70%) ($p < 0,001$). Essa associação pode indicar que é possível que a melhora radiológica seja um preditor de cura microbiológica. Entretanto, mais estudos com essa finalidade são necessários para confirmar esta observação.

Tabela 23 – Análise da imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo a situação de encerramento

Variável	Melhorado	Inalterado	Piorado	Não realizado	P
	n (%)				
Situação de encerramento do tratamento					
Cura	41 (70,69)	3 (21,43)	2 (20,00)	2 (15,38)	P<0,001*
Término de tratamento sem controle de cura	10 (17,24)	2 (14,29)	0 (0)	0 (0)	
Interrupção de tratamento	0 (0)	3 (21,43)	0 (0)	4 (30,77)	
Falência	6 (10,34)	6 (42,86)	7 (70,00)	1 (7,69)	
Óbito por MNT	1 (1,72)	0 (0)	0 (0)	4 (30,77)	
Óbito por outra causa	0 (0)	0 (0)	1 (10,00)	0 (0)	
Interrupção por toxicidade	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,38)	

Avaliamos a imagem ao final do tratamento e a situação de encerramento para cada grupo de MNT estudado. Os dados estão nas tabelas 24, 25 e 26. Verificamos que, para o grupo CMA (Tabela 24), a maioria dos pacientes com exame melhorado ao final do tratamento obteve o desfecho cura (56,25%) ($p=0,005$). Desta forma, pode-se supor que o grupo de pacientes com exame de imagem melhorado, mas com o tratamento encerrado sem possibilidade de coleta de escarro para controle de cura, teria um bom prognóstico em termos de cura microbiológica. Porém, para afirmar que o exame de imagem melhorado seria preditor de cura microbiológica, são necessários mais estudos.

Tabela 24 – Análise da imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo situação de encerramento – Complexo *M. avium-intracellulare*

Variável	Melhorado	Inalterado	Piorado	Não realizado	P
	n (%)				
Situação de encerramento do tratamento					
Cura	9 (56,25)	2 (50,00)	0 (0)	1 (3,33)	0.005*
Término de tratamento sem controle de cura	5 (31,25)	2 (50,00)	0 (0)	0 (0)	
Interrupção de tratamento	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,33)	
Falência	2 (12,50)	0 (0)	1 (50,00)	0 (0)	
Óbito por MNT	0 (0)	0 (0)	0	1 (3,34)	
Óbito por outra causa	0 (0)	0 (0)	1 (50,00)	0 (0)	
Interrupção por toxicidade	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Para o grupo *M. abscessus* (tabela 25), a maioria dos pacientes com exame de imagem melhorado ao final do tratamento também obteve o desfecho cura (62,5%). Mas o dado que mais chama a atenção foi que a grande maioria dos pacientes com exame inalterado (83,33%) e piorado (71,43%) concluíram o tratamento com falência terapêutica ($p < 0,001$). Esses achados podem sugerir que pacientes com DP-MNT por *M. abscessus* e que apresentam exames de imagem que não melhoram progressivamente durante o tratamento podem ter pior prognóstico em termos de cura. Entretanto, mais estudos a respeito precisam ser desenvolvidos para confirmar esta hipótese.

Tabela 25 – Análise de imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo a situação de encerramento – grupo *M. abscessus*

Variável	Melhorado	Inalterado	Piorado	Não realizado	P
	n (%)				
Situação de encerramento do tratamento					
Cura	10 (62.50)	0 (0)	2 (28.57)	0 (0)	P<0,001*
Término de tratamento sem controle de cura	3 (16.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Interrupção de tratamento	0 (0)	1 (16.67)	0 (0)	0 (0)	
Falência	3 (16.67)	5 (83.33)	5 (71.43)	1 (25,00)	
Óbito por MNT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25,00)	
Óbito por outra causa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Interrupção por toxicidade	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,00)	

Para o grupo *M. kansasii* (tabela 26), a maioria dos pacientes que tinham exame de imagem melhorado ao final do tratamento encerrou a terapêutica com cura (81,82%) e apenas um paciente encerrou o tratamento com falência (p=0,014). É possível que o achado de imagem melhorada ao final do tratamento possa predizer o desfecho cura, entretanto, mais estudos são necessários para confirmar a hipótese.

Tabela 26 – Análise da imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo a situação de encerramento – *M. kansasii*

Variável	Melhorado	Inalterado	Piorado	Não realizado	P
	n (%)				
Situação de encerramento do tratamento					
Cura	18 (81,82)	1 (33,33)	0 (0)	1 (25,00)	0.014*
Término de tratamento sem controle de cura	2 (9,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Interrupção de tratamento	0 (0)	2 (66,67)	0 (0)	3 (75,00)	
Falência	1 (4,55)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Óbito por MNT	1 (4,55)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Óbito por outra causa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Interrupção por toxicidade	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

7. ARTIGOS

Título: Análise clínica e epidemiológica de uma série histórica de Doença Pulmonar causada por micobactérias não tuberculosas no Espírito Santo – Brasil

Miozzi R.^{1,2}, Dettoni V do V. e Palaci M¹.

1 Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo

2 Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes – Universidade Federal do Espírito Santo

Resumo

As doenças causadas por Micobactérias Não Tuberculosas (MNT) estão em ascensão. Este estudo retrospectivo e observacional analisou 111 casos de Doença Pulmonar por MNT atendidos no HUCAM-UFES entre junho de 1998 e setembro de 2023. O estudo revelou um aumento significativo nos casos a partir de 2017, com 50% dos casos ocorrendo após esse período. A média de idade dos pacientes foi de 60,9 anos, sem predominância de gênero, e a maioria apresentava comorbidades (70,3%). Tosse produtiva e emagrecimento foram sintomas comuns, com um curso prolongado de doença antes do diagnóstico. Imagens radiográficas do tórax mostraram padrões semelhantes à tuberculose. As espécies mais frequentes foram *M. abscessus* (33,3%), *M. kansasii* (30,6%), e *M. intracellulare* (15,3%). Houve associação entre o desfecho cura e o achado exame de imagem radiográfica de tórax melhorado ao final do tratamento. Entretanto, para definir se tal achado é preditor de cura, mais estudos são necessários.

Palavras-chave: Micobactérias Não Tuberculosas (MNT); Doença Pulmonar; Epidemiologia; Desfecho de Tratamento; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium abscessus*.

Introdução

As micobactérias são responsáveis por doenças como tuberculose (TB) e hanseníase, amplamente reconhecidas pela sua relevância médico-sanitária. No entanto, as micobactérias não tuberculosas (MNT), embora pertençam ao mesmo gênero, tiveram menor impacto nos indicadores de saúde até serem reconhecidas como patógenos na década de 1950 (Lee *et al.*, 2015; Mirsaeidi *et al.*, 2015). Atualmente, as doenças causadas por MNT são consideradas emergentes, com incidência crescente globalmente, incluindo no Brasil. Estudos indicam esse aumento, com registros em expansão no Sistema de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) do Brasil. O diagnóstico e o tratamento dessas infecções continuam sendo um desafio para microbiologistas e médicos, dada a complexidade no isolamento, na identificação e no teste de susceptibilidade a fármacos das micobactérias (Brasil, 2021). Neste estudo, temos o objetivo de construir uma série histórica dos casos de micobacteriose pulmonar não-tuberculosa tratadas de 1998 a 2023 em um ambulatório de um hospital universitário, avaliando o aumento de sua ocorrência e o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, descritivo da série histórica dos casos de DP-MNT no ambulatório de referência estadual para tratamento de tuberculose no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo, sudeste do Brasil.

Foi realizado um levantamento de 1.697 culturas positivas para Micobactérias Não Tuberculosas (MNT) no laboratório de micobacteriologia do NDI, realizadas entre junho de 1998 e setembro de 2023.

Com base na pesquisa em prontuários dos pacientes, foram selecionados 122 indivíduos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de Doença Pulmonar por MNT (DP-MNT) conforme as diretrizes da ATS e que foram tratados no ambulatório do HUCAM-UFES. Dez casos de pessoas vivendo com HIV foram excluídos devido a sua epidemiologia característica. Foram incluídos, no estudo, 111 casos de pacientes com sorologia negativa para HIV. Um paciente sem sorologia para HIV foi excluído da análise (figura 1).

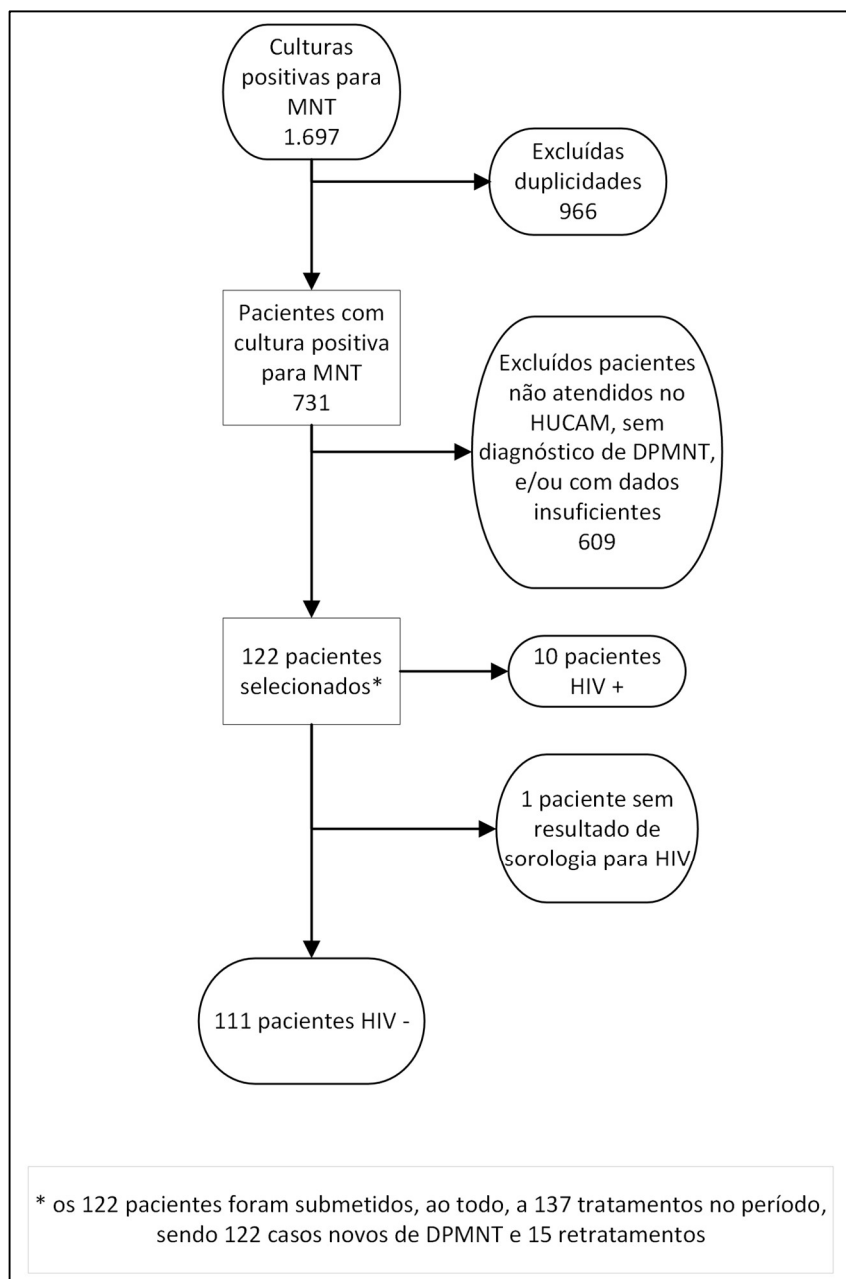


Figura 1 – Fluxograma de seleção da amostra

As variáveis analisadas estão apresentadas nas tabelas de 1 a 6.

Os desfechos do tratamento foram classificados de acordo com as recomendações do MS para tratamento de MNT adaptadas: cura – o achado de pelo menos duas culturas negativas, com intervalo de 30 dias entre as datas de coleta, sem novos espécimes clínicos com culturas positivas da espécie

causadora após a conversão/negativação da cultura até o final da terapia antimicobacteriana (12 meses após conversão); término de tratamento sem controle de cura – indivíduo que completou o tempo estipulado para o tratamento, com evolução clínica e radiológica favoráveis, sem comprovação microbiológica de cura; interrupção de tratamento – 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 estava em tratamento; óbito por MNT – indivíduo cujo óbito foi causado por MNT, ocorrido durante o tratamento; óbito por outra causa – indivíduo cujo óbito deveu-se a causas diferentes de MNT, ocorrido durante o tratamento (Brasil, 2021); interrupção por toxicidade – quando o tratamento foi suspenso devido a toxicidade relacionada.

Resultados e discussão

A distribuição da ocorrência dos casos está ilustrada na figura 2.

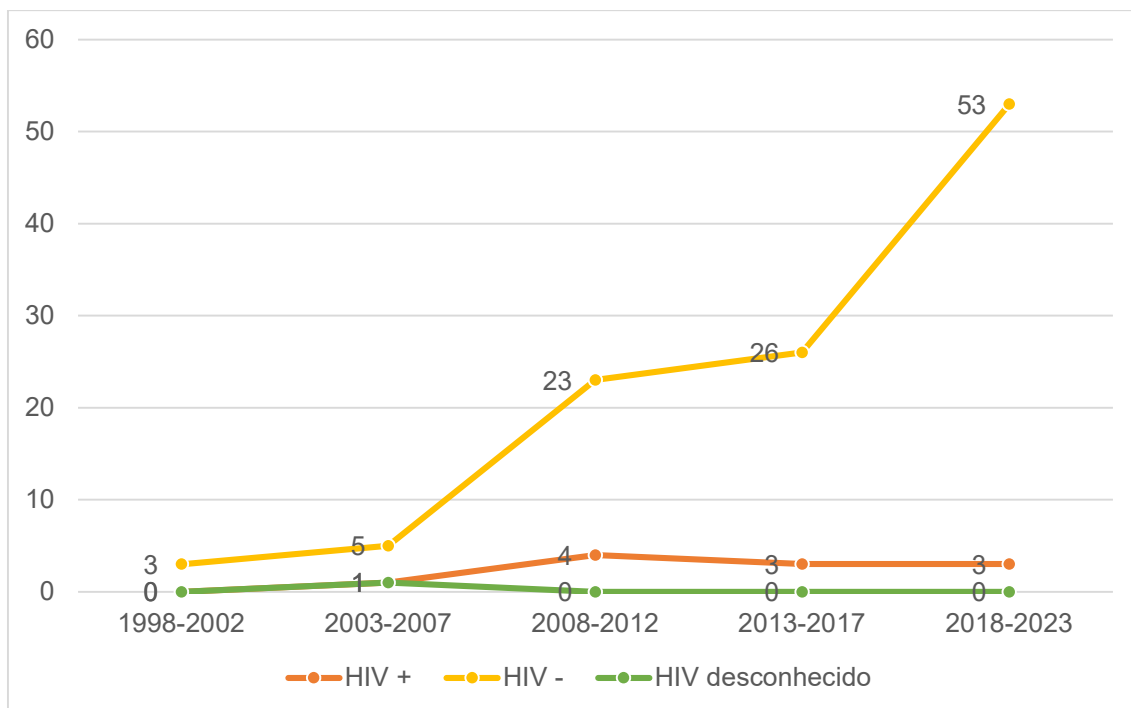


Figura 2 – Número de casos de doença pulmonar por Micobactérias não tuberculosas por período

Verificamos um aumento progressivo no número de casos diagnosticados e tratados. Tais resultados vão ao encontro da literatura brasileira e internacional sobre o tema, que alerta para o aumento do número de casos de forma global (Carneiro *et al.*, 2018; Couto de Mello *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2023). No nosso estudo, o aumento na curva de casos ocorre, principalmente a partir de 2014, quando ocorreu a introdução do uso do TRM – XPERT Mtb Rif® ou Gene XPERT® – na rotina de diagnóstico da TB nas unidades básicas de saúde. Quando um paciente suspeito de tuberculose obtém um resultado negativo nesse teste, é realizada a cultura do espécime para isolamento micobacteriano, permitindo, assim, a identificação de MNT. Anteriormente, uma vez que o exame direto de pesquisa de BAAR resultasse positivo, o paciente era tratado para TB, sem a obrigatoriedade da realização de cultura.

A média de idade encontrada foi de $60,9 \pm 15,2$ anos, com mediana de 64, variando de 22 a 85 anos. Os achados relativos à idade também corroboram alguns registros da literatura, nos quais a doença é caracterizada por acometer indivíduos com mais de 50 anos (Carneiro *et al.*, 2018; Couto de Mello *et al.*, 2013; Fusco da Costa *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2022). As demais características sociodemográficas encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas da amostra do estudo

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	57 (51,4)
Feminino	54 (48,6)
Origem	
Urbana	83 (74,8)
Não urbana	29 (25,2)

Nota-se que, na nossa amostra, o predomínio do sexo masculino foi muito discreto (51,8%), enquanto, habitualmente, é mais comum haver predomínio do sexo masculino nas populações estudadas para DP-MNT (Carneiro *et al.*, 2018; Couto de Mello *et al.*, 2013; De Lima Mota *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2023; Lopes *et al.*, 2022; Matos *et al.*, 2004). Entretanto, tal achado pode ter sido devido a um viés de seleção, por se tratar de estudo retrospectivo que incluiu todos os pacientes que tiveram acesso ao serviço.

As características de história médica progressiva estão descritas na tabela 2.

Tabela 2 – Perfil dos Tratamentos Anteriores para Tuberculose e Situações de Encerramento, Comorbidades e Hábitos de Consumo

Variáveis	n (%)
Número de tratamentos anteriores para Tuberculose	
Nenhum	31 (27,9)
Um	58 (52,3)
Dois	17 (15,3)
Três	3 (2,7)
Mais de três	1 (0,9)
Sem informação	1 (0,9)
Situação de encerramento do último tratamento para TB	
Mudança de diagnóstico	48 (60)
Cura	21 (26,3)
Término do tempo sem controle de cura	7 (8,8)
Interrupção de tratamento	2 (2,5)
Não informado	2 (2,5)
Comorbidades	
Nenhuma	33 (29,7)
Doença cardiovascular	39 (35,1)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	17 (15,3)
Diabetes Mellitus	14 (12,6)
Doença Neurológica	12 (10,8)
Outras doenças pulmonares ^{a,b}	8 (7,2)
Hipotireoidismo	8 (7,2)
Neoplasia Maligna	7 (6,3)
Doença do Refluxo Gastroesofágico	7 (6,3)
Asma	4 (3,6)
Hábitos de consumo^c	
Álcool	12 (10,8)
Ex-etilista	12 (10,8)
Tabaco	20 (18)
Ex-tabagistas	21 (18,9)
Drogas ilícitas	2 (1,8)
Ex-usuário de drogas ilícitas	2 (1,8)

Nota a: Foram incluídas em outras doenças pulmonares: bronquiectasias, fibrose cística, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar prévio, Doença pulmonar fibrosante idiopática, silicose.

Nota b: Nessa amostra, apenas 2 pacientes apresentavam diagnóstico de fibrose cística.

Nota c: 45 (40,5%) pacientes declararam consumir pelo menos uma substância (álcool, tabaco ou drogas ilícitas).

Verifica-se que cerca de dois terços dos pacientes já haviam sido submetidos a um tratamento de tuberculose antes do diagnóstico de DP-MNT. Isso se deve à semelhança do quadro clínico, aliada ao fato de que, no Brasil, durante muito tempo, a ocorrência de um exame direto positivo para pesquisa de BAAR já autorizava o início do tratamento de tuberculose (Brasil, 2021). Tal fato é corroborado pelos resultados de situação de encerramento do último tratamento para tuberculose, em que 60% dos casos foram encerrados como mudança de diagnóstico para DP-MNT. Quanto a doenças prévias, 70,3% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade. Entretanto, as doenças pulmonares prévias não foram tão prevalentes quanto na literatura. Provavelmente, devido à dificuldade de acesso a especialidades clínicas no sistema único de saúde, algumas doenças prévias não estavam diagnosticadas antes do diagnóstico de DPMNT, subestimando esses dados. Em relação aos hábitos de consumo, o uso de tabaco atual ou prévio, classicamente associado a doenças pulmonares, predominou na amostra estudada (36,9%).

As características clínicas, de imagem radiográfica pulmonar e de classificação radiográfica da doença estão detalhadas na tabela 3.

Tabela 3. Características clínicas e de imagem e classificação radiológica da doença

Variáveis	n (%)
Sintomas	
Tosse	104 (93,7)
Emagrecimento	58 (52,3)
Expectoração	54 (48,6)
Mucoide	37 (68,5)
Purulenta	6 (11)
Mucopurulenta	6 (11)
Hemoptoicos	51 (45,4)
Dispneia	45 (40,5)
Febre	41 (36,9)
Dor torácica	16 (14,4)
Sudorese noturna	13 (11,7)
Exame de imagem no início do tratamento	
Radiografia de tórax	61 (59)
Tomografia computadorizada do tórax	73 (65,8)
Extensão das lesões	
Mais de um lobo bilateral	78 (70,3)
Mais de um lobo unilateral	19 (17,1)
Unilobar	10 (9,26)
Tipo de lesão pulmonar	
Cavitária	76 (68,5)
Nodular	66 (59,5)
Bronquiectasias	63 (56,8)
Micronodular	26 (23,4)
Espessamento pleural	26 (23,4)
Reticular	22 (19,8)
Linfonodomegalia	8 (7,2)
Derrame pleural	8 (7,2)
Miliar	1 (0,9)
Exame de Imagem ao final do tratamento	
Melhorado	58 (52,3)
Inalterado	14 (12,6)
Piorado	10 (9)
Não realizado	13 (11,7)

Variável	Mediana (Distância interquartílica)
Tempo de doença em meses	8 (6.04; 12.2)

Nota: Alguns pacientes tinham queixa de expectoração, porém sem a descrição clínica do tipo de expectoração

Nesse grupo de pacientes, o quadro clínico principal foi de tosse (93,7%), com emagrecimento (52,3%) e expectoração (48,6%). É relevante também a ocorrência de hemoptoicos (45,4%). Tais achados corroboram os descritos na literatura de que sintomas respiratórios são os mais frequentes, mas um terço dos casos apresentam também sintomas sistêmicos (Carneiro *et al.*, 2018; Couto de Mello *et al.*, 2013; De Lima Mota *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2023). Os tipos de lesão pulmonar mais frequentes foram cavitações (68,5%), nódulos (59,5%) e bronquiectasias (56,8%), por vezes associados em um mesmo exame de imagem, quadro muito semelhante ao da tuberculose. A mediana de tempo de doença foi de oito meses, variando de 6,04 a 12,2 meses, sinalizando a evolução insidiosa da doença e a dificuldade de diagnóstico. Fusco da Costa *et al.* (2013), no Pará, relataram uma média de tempo de doença de 7,8 meses.

As características micobacteriológicas dos casos estudados estão descritas na tabela 4.

Tabela 4. Características microbiológicas dos casos de doença pulmonar por Micobactérias não tuberculosas

Variáveis	n (%)
Espécime clínico analisado	
Escarro	86 (77,5)
Lavado Broncoalveolar	23 (20,7)
Punção Aspirativa por Agulha Fina	1 (0,9)
Hemocultura	1 (0,9)
Baciloscopia do espécime clínico	
Negativa	25 (22,5)
Positiva	14 (12,6)
+	35 (31,5)
++	21 (18,9)
+++	12 (10,8)
Não realizada	2 (1,8)
Sem informação	2 (1,8)
Técnica de identificação do microrganismo	
Molecular	103 (92,8)
Bioquímica	7 (6,3)
Sem identificação	1 (0,9)

Nota: Um paciente foi identificado com hemocultura positiva e tratava-se de um caso de doença disseminada com acometimento pulmonar

A maioria dos pacientes foi diagnosticada pelo exame de escarro (77,5%). A baciloscopia do espécime foi positiva na maioria das vezes (77,5%). A técnica de identificação da espécie foi bioquímica, até 2007 e, a partir de então, molecular.

As espécies de MNT identificadas estão relacionadas na tabela 5.

Tabela 5 – Espécies de MNT identificadas

Microrganismo identificado	n (%)
<i>M. abscessus</i>	37 (33,3)
<i>M. kansasii</i>	34 (30,6)
<i>M. intracellulare</i>	17 (15,3)
<i>M. avium</i>	12 (10,8)
<i>M. fortuitum</i>	2 (1,8)
<i>M. asiaticum</i>	1 (0,9)
<i>M. chelonae</i>	1 (0,9)
<i>M. interjectum</i>	1 (0,9)
<i>M. parmense</i>	1 (0,9)
<i>M. scrofulaceum</i>	1 (0,9)
<i>M. simiae</i>	1 (0,9)
<i>M. szulgai</i>	1 (0,9)
MNT não identificado	1 (0,9)

Houve predomínio do Grupo *Mycobacterium abscessus* (33,3%), seguido pelo *Mycobacterium kansasii* (30,6%) e pelo Complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* (27%). Segundo as informações registradas no SITE-TB, entre os anos de 2013 e 2019, um total de 2.731 novos casos de DP-MNT foram notificados. Durante esse período, a micobactéria mais prevalente foi o *M. kansasii*, com 622 casos identificados, seguido pelas espécies pertencentes ao CMA e pelo Complexo *M. abscessus*, com 612 e 339 casos, respectivamente (Brasil, 2021).

Um dado interessante nesta casuística foi a análise dos desfechos de tratamento e as imagens radiográficas de tórax ao final do tratamento, que estão disponíveis na tabela 6.

Tabela 6. Análise da imagem radiográfica pulmonar ao final do tratamento segundo a situação de encerramento

Variável	Melhorado	Inalterado	Piorado	Não realizado	P
	n (%)				
Situação de encerramento do tratamento					
Cura	41 (70,69)	3 (21,43)	2 (20,00)	2 (15,38)	P<0,001*
Término de tratamento sem controle de cura	10 (17,24)	2 (14,29)	0 (0)	0 (0)	
Interrupção de tratamento	0 (0)	3 (21,43)	0 (0)	4 (30,77)	
Falência	6 (10,34)	6 (42,86)	7 (70,00)	1 (7,69)	
Óbito por MNT	1 (1,72)	0 (0)	0 (0)	4 (30,77)	
Óbito por outra causa	0 (0)	0 (0)	1 (10,00)	0 (0)	
Interrupção por toxicidade	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,38)	

Verificamos que a maioria dos pacientes com exame de imagem melhorado ao final do tratamento obtiveram o desfecho cura (70,69%) e a maioria dos pacientes com exame de imagem piorado também encerraram o tratamento com falência (70%) ($p<0,001$). Essa associação pode indicar que é possível que a melhora radiológica seja um preditor de cura microbiológica, entretanto, mais estudos com essa finalidade são necessários para fazer esta afirmação.

Conclusão

A série histórica construída permitiu verificar um aumento da frequência de DP-MNT no ambulatório de tuberculose do HUCAM. Entretanto, para definir se a incidência e a prevalência da doença têm aumentado, a sugestão é incluí-la na lista de doenças de notificação compulsória do Ministério da Saúde para obtermos dados de todo o território nacional. O perfil clínico-epidemiológico característico encontrado foi de pacientes com cerca de 60 anos, sem predomínio de gênero, portador de alguma comorbidade, geralmente tabagista

ou com história prévia de uso de tabaco, que apresentavam tosse produtiva e emagrecimento de curso prolongado e insidioso, cujos achados na imagem de tórax são semelhantes àqueles da tuberculose pulmonar. Justamente por essa semelhança, é comum que esse paciente já tenha realizado pelo menos um tratamento prévio para tuberculose. Para executar o diagnóstico diferencial, a cultura dos espécimes respiratórios coletados de pacientes com quadro suspeito deve sempre ser realizada. Esse procedimento ajuda a direcionar o tratamento de forma mais assertiva e evita tratamentos desnecessários. No Brasil, para que isso ocorra, é necessário descentralizar e capacitar equipes em nível municipal para a realização de culturas para MNT ou, de outra forma, reforçar a capacidade logística para o acesso aos laboratórios de referência. Houve também uma associação entre melhora das lesões nos exames radiográficos de tórax e desfecho cura, sugerindo que, provavelmente, nos casos em que a coleta de espécime clínico pulmonar seriado para controle de cura não seja possível, a melhora das imagens pode predizer um resultado favorável.

8. CONCLUSÃO

Verificou-se que houve aumento no número absoluto de casos de DP-MNT tratados no ambulatório do HUCAM.

Houve maior concentração de casos nas regiões urbanas do estado, notadamente região metropolitana.

O perfil clínico-epidemiológico característico é média de idade de 60,9 anos, com discreto predomínio do sexo masculino. A maioria com história previa de infecção por tuberculose cujo tratamento foi encerrado com a mudança de diagnóstico para DP-MNT.

A comorbidade mais frequente associada foi doença pulmonar prévia.

Mais de um terço dos pacientes tinha história de uso de tabaco.

O quadro clínico mais frequente foi tosse com expectoração e emagrecimento.

As imagens radiográficas mais frequentes foram cavitações, nódulos e bronquiectasias.

A maioria dos pacientes obteve imagem radiográfica de tórax melhorada ao final do tratamento.

A maioria dos casos foi causada por *M. abscessus*, seguida por *M. kansasii*.

Houve predomínio do sexo masculino e de tabagistas no grupo de pacientes com DP-MNT por *M. kansasii* em relação ao grupo CMA.

Não houve diferenças clínicas nem de imagem radiográficas entre os grupos.

No grupo *M. kansasii*, a proporção de pacientes com tratamento prévio para tuberculose foi menor e havia mais pacientes tabagistas do que nos outros dois grupos avaliados.

Houve maior proporção de cura no grupo *M. kansasii* e predomínio de falência de tratamento no grupo *M. abscessus*.

O grupo *M. abscessus* apresentou maior proporção de toxicidade geral.

Os eventos adversos mais evidentes foram toxicidade hepática e intolerância gastrointestinal.

Os medicamentos com maior proporção de toxicidade foram Moxifloxacina, Linezolida e Clofazimina, todos relacionados nos esquemas de tratamento de *M. abscessus*.

Ocorreu associação entre melhora das lesões nos exames radiográficos de tórax e desfecho cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKSAMIT, T. R.; PHILLEY, J. V.; GRIFFITH, D. E. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: the top ten essentials. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 108, n. 3, p. 417–425, 2014.
- BRASIL, M. da S. **Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL, M. da S. **Recomendações para o diagnóstico e tratamento das doenças causadas por micobactérias não tuberculosas no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.
- BROWN-ELLIOTT, B. A.; WALLACE, R. J. Clinical and Taxonomic Status of Pathogenic Nonpigmented or Late-Pigmenting Rapidly Growing Mycobacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 716–746, 2002.
- BROWN-ELLIOTT, B. A.; WOODS, G. L. Antimycobacterial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 57, n. 10, p. e00834-19, 2019.
- CARNEIRO, M. D. S. *et al.* Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 106–111, 2018.
- CHIANG, C.-Y. *et al.* Surveillance of Tuberculosis in Taipei: The Influence of Nontuberculous Mycobacteria. **PloS One**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. e0142324, 2015.
- COUTO DE MELLO, K. G. *et al.* Clinical and Therapeutic Features of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 393–399, 2013.
- DAHL, V. N. *et al.* Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 125, p. 120–131, 2022.
- DALEY, C. L. *et al.* Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 71, n. 4, p. e1–e36, 2020.
- DAVIDSON, R. M. *et al.* Genome sequencing of Mycobacterium abscessus isolates from patients in the united states and comparisons to globally diverse clinical strains. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 52, n. 10, p. 3573–3582, 2014.
- DE LIMA MOTA, M. A. *et al.* Clinical-Epidemiological Profile and Factors Related to the Mortality of Patients with Nontuberculous Mycobacteria Isolated

at a Reference Hospital in Ceará, Northeastern Brazil. **The International Journal of Mycobacteriology**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 83, 2020.

DONOHUE, M. J. Epidemiological risk factors and the geographical distribution of eight Mycobacterium species. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, p. 258, 2021.

FARIA, M. *et al.* Estimativa de Recursos Necessários para Ampliação da Estratégia Saúde da Família. **Estudo Institucional nº 8**, [s. l.], v. 8, Estudos Institucionais, 2022. Disponível em: Acesso em: 15 mar. 2024.

FORBES, B. A. Mycobacterial Taxonomy. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 55, n. 2, p. 380, 2017.

FUSCO DA COSTA, A. R. *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, 2013.

GOPALASWAMY, R. *et al.* Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. **Journal of Biomedical Science**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 74, 2020.

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**, [s. l.], v. 175, n. 4, p. 367–416, 2007.

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**, [s. l.], v. 9, p. 67, 2018.

HONDA, J. R.; KNIGHT, V.; CHAN, E. D. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. **Clinics in Chest Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 1–11, 2015.

HUANG, H.-L. *et al.* Epidemiology and Predictors of NTM Pulmonary Infection in Taiwan - a Retrospective, Five-Year Multicenter Study. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, p. 16300, 2017.

ISEMAN, M. D.; MARRAS, T. K. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 178, n. 10, p. 999–1000, 2008.

KHOSRAVI, A. D. *et al.* Molecular Identification, and Characterization of Mycobacterium kansasii Strains Isolated from Four Tuberculosis Regional Reference Laboratories in Iran During 2016–2018. **Infection and Drug Resistance**, [s. l.], v. 13, p. 2171, 2020.

KIM, H. I. *et al.* Isolated Endobronchial Mycobacterium avium Disease Associated with Lobar Atelectasis in an Immunocompetent Young Adult: A Case Report and Literature Review. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, [s. l.], v. 78, n. 4, p. 412–415, 2015.

KOH, W.-J. *et al.* Mycobacterial Characteristics and Treatment Outcomes in Mycobacterium abscessus Lung Disease. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 309–316, 2017.

LAKE, M. A. *et al.* “Why me, why now?” Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 54, s12916-016-0606-6, 2016.

LEE, M.-R. *et al.* Mycobacterium abscessus Complex Infections in Humans. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 1638–1646, 2015.

LIMA, C. A. M. de *et al.* Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondônia, Brazil. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 108, n. 4, p. 457–462, 2013.

LIU, Q. *et al.* Clinical characteristics of patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease: a seven-year follow-up study conducted in a certain tertiary hospital in Beijing. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 1205225, 2023.

LOPES, M. *et al.* Non-tuberculous mycobacteria: clinical and laboratory characterisation (2009 and 2019). **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 151, p. e8, 2022.

MATOS, E. D. *et al.* Nontuberculosis mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Bahia: clinical epidemiological aspects. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 296–304, 2004.

MIRSAEIDI, M. *et al.* Nontuberculous Mycobacteria: Epidemiologic, Mycobacteriologic, and Clinical Aspects. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2015, p. 523697, 2015.

MORTAZ, E. *et al.* What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections?. **Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 100–109, 2018.

OFÍCIO CIRCULAR Nº 12/2021/CGDR/DCCI/SVS/MS — DEPARTAMENTO DE HIV/AIDS, TUBERCULOSE, HEPATITES VIRAIS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/copy_of_portarias/2021/oficio-circular-no-12-2021-cgdr-dcci-svs-ms/view. Acesso em: 11 jan. 2024.

OFÍCIO CONJUNTO Nº 3/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS — DEPARTAMENTO DE HIV/AIDS, TUBERCULOSE, HEPATITES VIRAIS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. [S. l.], [s. d.]. Disponível em:

https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/copy_of_portarias/2021/oficio-conjunto-no-3-2020-cgdr-dcci-svs-ms/view. Acesso em: 11 jan. 2024.

PANORAMA DO CENSO 2022. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: 13 mar. 2024.

PARRISH, N. An Update on Mycobacterial Taxonomy, 2016-2017. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 57, n. 5, p. e01408-18, 2019.

PENNINGTON, K. M. *et al.* Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, [s. l.], v. 24, p. 100244, 2021.

SHARMA, S. K.; UPADHYAY, V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. **The Indian Journal of Medical Research**, [s. l.], v. 152, n. 3, p. 185–226, 2020.

TORTOLI, E. *et al.* Same meat, different gravy: ignore the new names of mycobacteria. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 1900795, 2019.

VICTORIA, L. *et al.* Mycobacterium abscessus complex: A Review of Recent Developments in an Emerging Pathogen. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 659997, 2021.

WALLACE, R. J. *et al.* Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria. **American Review of Respiratory Disease**, [s. l.], v. 142, n. 4, p. 940–953, 1990.

WALLACE, R. J. *et al.* Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria. **American Review of Respiratory Disease**, [s. l.], 2012. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/ajrccm/142.4.940?role=tab>. Acesso em: 14 mar. 2024.

WALLACE, R. J. *et al.* Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 156, n. 2 Pt 2, p. S1-25, 1997.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics and Antimicrobial Susceptibility of Mycobacterium intracellulare and Mycobacterium abscessus Pulmonary Diseases: A Retrospective Study. **The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses Et De La Microbiologie Medicale**, [s. l.], v. 2022, p. 2642200, 2022.

WANG, J. *et al.* Screening and Drug Resistance Analysis of Non-Tuberculous Mycobacteria in Patients with Suspected Pulmonary Tuberculosis on the Hainan Island, China. **Infection and Drug Resistance**, [s. l.], v. 16, p. 463–476, 2023.

WASSILEW, N. *et al.* Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. **Respiration; International Review of Thoracic Diseases**, [s. l.], v. 91, n. 5, p. 386–402, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A brief guide to infectious diseases and zoonosis**. [S. l.: s. n.], 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290224587>. Acesso em: 31 ago. 2024.

APÊNDICE I: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO MÉDICO

PROJETO MNT

IDENTIFICAÇÃO

Número de foco / Prontuário

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1 Nome

1.1 Nome da mãe:

1.2 Estado civil (EST_CIVIL)

1 solteiro 2 casado 3 viúvo (a) 4 divorciado/separado 98 SI

2 Endereço

2.1 Rua/ número / complemento

2.2 Bairro/Distrito

2.3 Município (MUNIC)

3 Data de Nascimento (DN) // (dd/mm/aaaa)

3.1 Idade (IDAD)

4 Sexo (SEX)

1 masculino 2 feminino 98 SI (sem informação)

5 cor (COR)

1 branca 2 negra 3 parda 4 amarela 98 SI

6 Profissão (PROF)

1 Empregado assalariado 2 Trabalhador por conta própria/autônomo

3 Aposentado/inativo 4 Do lar 5 Desempregado 6 Estudante 7 Trabalhador da área da Saúde 8 Detento 9 Outra 98 SI

7 Escolaridade (ESC)

1 analfabeto 2 De 1 a 3 anos de estudo 3 De 4 a 7 anos de estudo 4 De 8 a 11 anos de estudo 5 12 + anos de estudo 98 SI

DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO TRATAMENTO

8 Localização (FORMA)

1 Pulmonar 2 Pulmonar/Extrapulmonar 3 Extra pulmonar

8.1 Se extrapulmonar/Especificar (FORMA_ES)

98 SI

9 Tempo de Doença (T_DOEN)

 (dias)

10 Sintomas (SINT)

1 Sim 2 Não 98 SI 99 NA

10.1 Tosse (TOSSE)

10.2 Febre (FEB)

10.3 Hemoptoico/hemoptise (HEM)

10.4 Emagrecimento (EMAG)

10.5 Dispneia (DISP)

10.6 Expectoração (EXPEC)

10.6.1 Mucoide (MUC)

10.6.2 Purulenta (PUR)

10.6.3 Mucopurulenta (MUCOP)

10.7 Outra/Especificar (OUT_1)

11. Algum dado característico do exame físico (EX_FÍSICO)

12 Exame de imagem no início do tratamento (EX_IMAG_I)

1 normal; 2 alterado; 3 não realizado; 98 sem informações; 99 não se aplica

13 Tem Radiografia? (RX)

1 sim; 2 não; 98 sem informações; 99 não se aplica

14 Tem Tomografia? (TC)

1 sim; 2 não; 98 sem informações; 99 não se aplica

14.1 Extensão da lesão (EXT_RX_I)

1 Unilobar 2 + de um lobo unilateral 3 + de um lobo bilateral 98 SI
99 NA

14.2 Localização (LOCA_RX_I)

1 LSD 2 LM 3 LID 4 LSE 5 LÍNGULA 6 LIE 98 SI 99 NA

14.3 Tipo de Lesão (TIP_LES_I)

14.1 Nodular

14.2 Reticular

14.3 Micronodular

14.4 Miliar 14.5 Cavitária 14.6 Bronquiectasias 14.7 Linfonomegalia 14.8 Derrame Pleural 14.9 Espessamento Pleural

14.10 Outra

15 Exame de Imagem ao término do tratamento (EX_IMAG_F)

1 Melhorado 2 Inalterado 3 Piorado 4 Não Realizado 98 SI 99 NA

16 Tratamento prévio para MNT(TTO_MNT)

1 Sim 2 Não 98 SI

Se sim, responder o formulário B (TRATAMENTO MNT)**17 Tratamento Prévio para TB (TTO_TB)**

1 Sim 2 Não 98 SI 99NA

18 Número de tratamentos anteriores (N_TTO)

1 Um 2 Dois 3 Três 4 > Três 98 SI 99 NA

19 Situação de encerramento do último tratamento (ENC)

1 cura; 2 abandono; 3 falência; 4 óbito; 5 em tratamento; 6 transferência; 7 mudança de diagnóstico; 8 término de tratamento; 98 sem informações; 99 não se aplica

20 Data do Término do último tratamento para TB (T_TTO_TB)// (dd/mm/aaaa)**21 Presença de Comorbidades (CO-MORB)**

1 Sim 2 Não 98 SI

Se não, ir para o item 17.21.1 HIV (HIV)

21.2 Hipertensão (HAS)

21.3 Diabetes (DM)

21.3.1 Insulino Dependente (DM_ID) 1 Sim 2 Não 98 SI 99 NA

21.4 Hepatite crônica/Cirrose (HEP/CIRR)

21.5 Neoplasia Maligna (NEO)

21.6 Doença neurológica (D_NEUR)

21.7 IRC (IRC)

21.8 DPOC (DPOC)

21.9 Asma (ASMA)

21.10 Doença Reumatológica (D_REUM)

21.11 Uso de Imunossupressores (IMUNO)

21.12 Etilismo (ETIL)

21.13 Tabagismo (TABA)

21.14 Usuário de Droga Ilícita (UD)

21.15 Outra/ Especificar (OUT_1)

22 Espécime clínico examinado (ESP_CLIN)

1 escarro 2 LBA 3 biópsia 4 PAAF 98 SI 99NA

23 Resultado da baciloscopia (BACIL)

0 negativa 1+ 2++ 3+++ 4 NR (não realizado) 98 SI

24 Resultado da cultura (CULT)

1 Positiva 2 Negativa 3 Contaminada 98 SI 99NA

25 Técnica de identificação da cultura (ID_CULT)

1 Bioquímica 2 Molecular 98 SI 99NA

26 Teste de sensibilidade

1 Resistente 2 Sensível 3 NT (não testado)

- 26.1 Rifampicina (R) (TSA_R) 26.7 Ofloxacina (OFL) (TSA_OFL)
- 26.2 Isoniazida (I) (TSA_H) 26.8 Claritromicina (CLA) (TSA_CLA)
- 26.3 Pirazinamida (Z) (TSA_Z) 26.9 Moxifloxacina (MOX) (TSA_MOX)
- 26.4 Estreptomicina (SM) (TSA_S) 26.10 Imipenem (IMI) (TSA_IMI)
- 26.5 Etambutol (E) (TSA_E) 26.11 Tigeciclina (TIG) (TSA_TIG)
- 26.6 Amicacina (AM) (TSA_AM) 26.12 Linezolida (TSA_LNZ)

27 Drogas utilizadas no tratamento atual (DROG_TTO)

1 Sim 2 Não 98 SI 99 NA

- 27.1 Rifampicina (R)
- 27.2 Isoniazida (H)
- 27.3 Pirazinamida (Z)
- 27.4 Etambutol (E)
- 27.5 Estreptomicina (S)
- 27.6 Amicacina (AM)
- 27.7 Ofloxacina (OFL)
- 27.8 Claritromicina (CLA)
- 27.9 Moxifloxacina (MOX)
- 27.10 Imipenem (IMIPEN)
- 27.11 Tigeciclina (TIGEC)
- 27.12 Linezolida (LNZ)
- 27.13 Clofazimina (CFZ)
- 27.14 Azitromicina (AZM)

ANEXO B**HISTÓRIA DE TRATAMENTO ANTERIOR PARA MNT**

1 Número de tratamentos anteriores (N_TTO)

1 Um 2 Dois 3 Três 4 > Três 98 SI 99 NA

Evento 1

2 Data do episódio (D_TTO1) / (mm/aaaa)

3 Localização (FORMA1)

1 Pulmonar 2 Extrapulmonar 3 Pulmonar/Extra pulmonar 98 SI 99 NA

4 Microrganismo identificado (MICRO_ID)

1 *M. abscessus* 1 2 *M. abscessus* 2/*bolletii* 3 *M. asiaticum* 4 *M. avium* 5 *M. chelonae* 6 *M. fortuitum* 7 *M. gordonae* 8 *M. haemophilum* 9 *M. Intracellulare* 10 *M. kansasii* 11 *M. lentiflavum* 12 *M. malmoense* 13 *M. marinum* 14 *M. phlei* 15 *M. scrofulaceum* 16 *M. smegmatis* 17 *M. tríplex* 18 *M. ulcerans* 19 *M. xenopi* 20 *M. peregrinum*

21 Outra

5 Drogas utilizadas no tratamento (DROG_TTO1) 1 Sim 2 Não 98 SI 99 NA

5.1 Rifampicina (R)

5.2 Isoniazida (H)

5.3 Pirazinamida (Z)

5.4 Etambutol (E)

5.5 Estreptomicina (S)

5.6 Amicacina (AM)

5.7 Ofloxacina (OFL)

5.8 Claritromicina (CLA)

5.9 Moxifloxacina (MOX)

5.10 Imipenem (IMIPEN)

5.11 Tigeciclina (TIGEC) 5.12 Linezolida (LNZ) 5.13 Clofazimina (CFZ) 5.14 Azitromicina (AZM) 5.15 Estreptomicina (SM) **6 Encerramento (ENC_TTO1)** 1 Cura 2 Abandono 3 Falência 4 Mud Esq TBMDR 5 Óbito 6 Mud Esq
Intolerância 98 SI 99 NA**Evento 2****2 Data do episódio (D_TTO2)** / (mm/aaaa)**3 Localização (FORMA2)**

1 Pulmonar 2 Extrapulmonar 3 Pulmonar/Extra pulmonar 98 SI 99 NA

4 Microrganismo identificado (MICRO_ID) 1 *M. abscessus* 1 2 *M. abscessus* 2/*bolletii* 3 *M. asiaticum* 4 *M. avium* 5 *M. chelonae* 6 *M. fortuitum* 7 *M. gordonae* 8 *M. haemophilum* 9 *M. Intracellulare* 10 *M. kansasii* 11 *M. lentiflavum* 12 *M. malmoense* 13 *M. marinum* 14 *M. phlei* 15 *M. scrofulaceum* 16 *M. smegmatis* 17 *M. triplex* 18 *M. ulcerans* 19 *M. xenopi*20 Outra **5 5 Drogas utilizadas no tratamento (DROG_TTO2)**

1 Sim 2 Não 98 SI 99 NA

5.1 Rifampicina (R) 5.2 Isoniazida (H) 5.3 Pirazinamida (Z) 5.4 Etambutol (E) 5.5 Estreptomicina (S)

5.6 Amicacina (AM) 5.7 Ofloxacina (OFL) 5.8 Claritromicina (CLA) 5.9 Moxifloxacina (MOX) 5.10 Imipenem (IMIPEN) 5.11 Tigeciclina (TIGEC) 5.12 Linezolida (LNZ) 5.13 Clofazimina (CFZ) 5.14 Azitromicina (AZM) 5.15 Estreptomicina (SM) 6 Encerramento (ENC_TTO2) 1 Cura 2 Abandono 3 Falência 4 Mud Esq TBMDR 5 Óbito 6 Mud Esq
Intolerância 98 SI 99 NA**Evento 3**2 Data do episódio (D_TTO3) (mm/aaaa)3 Localização (FORMA3)

1 Pulmonar 2 Extrapulmonar 3 Pulmonar/Extra pulmonar 98 SI 99 NA

4 Microrganismo identificado (MICRO_ID) 1 *M. abscessus* 1 2 *M. abscessus* 2/*bolletii* 3 *M. asiaticum* 4 *M. avium* 5 *M. chelonae* 6 *M. fortuitum* 7 *M. goodii* 8 *M. haemophilum* 9 *M. Intracellulare* 10 *M. kansasii* 11 *M. lentiflavum* 12 *M. malmoense* 13 *M. marinum* 14 *M. phlei* 15 *M. scrofulaceum* 16 *M. smegmatis* 17 *M. triplex* 18 *M. ulcerans* 19 *M. xenopi*20 Outra

5 Drogas utilizadas no tratamento (DROG_TTO3)

1 Sim 2 Não 98 SI 99 NA

- 5.1 Rifampicina (R)
- 5.2 Isoniazida (H)
- 5.3 Pirazinamida (Z)
- 5.4 Etambutol (E)
- 5.5 Estreptomicina (S)
- 5.6 Amicacina (AM)
- 5.7 Ofloxacina (OFL)
- 5.8 Claritromicina (CLA)
- 5.9 Moxifloxacina (MOX)
- 5.10 Imipenem (IMIPEN)
- 5.11 Tigeciclina (TIGEC)
- 5.12 Linezolida (LNZ)
- 5.13 Clofazimina (CFZ)
- 5.14 Azitromicina (AZM)
- 5.15 Estreptomicina (SM)

6 Encerramento (ENC_TTO3)

1 Cura 2 Abandono 3 Falência 4 Mud Esq TBMDR 5 Óbito 6 Mud Esq
Intolerância 98 SI 99 NA