

## CARACTERÍSTICAS GERAIS

### ► DESCRIÇÃO

Micobactérias não tuberculosas (MNT) são todas as espécies do gênero *Mycobacterium* que não pertencem ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) nem à espécie *Mycobacterium leprae* (Devulder *et al.*, 2005).

### ► AGENTE ETIOLÓGICO

Existem 209 espécies oficialmente validadas de micobactérias, segundo bases de dados de taxonomia de procariotos<sup>1</sup>.

Muitas espécies têm sido agrupadas em complexos, por apresentarem características comuns. Os complexos de maior significância clínica são o complexo *Mycobacterium avium* e o complexo *Mycobacterium fortuitum*, além das espécies *Mycobacterium abscessus* e *Mycobacterium chelonae* (Oren; Garrity, 2016).

As MNT dividem-se em dois grupos, de acordo com a velocidade de crescimento: micobactérias de crescimento rápido (MCR), que formam colônias em meio sólido em até sete dias, e micobactérias de crescimento lento (MCL), que demoram mais de sete dias para formar colônias em meio sólido (Quadro 1). Existe uma relação entre padrões clínicos de doença e os grupos MCR e MCL. As infecções pulmonares e de linfonodos são causadas principalmente por MCL, ao passo que as infecções de pele, tecidos moles, ossos e articulações são causadas mais frequentemente por MCR. Além disso, os dois grupos diferem em relação à sensibilidade a antimicrobianos (Tortoli, 2009).

<sup>1</sup><https://www.bacterio.net/genus/mycobacterium>.

**QUADRO 1 – Principais espécies de MNT de acordo com velocidade de crescimento, produção de pigmento e patogenicidade**

CRESCIMENTO	GRUPO	PRODUÇÃO DE PIGMENTO	PATÓGENOS OPORTUNISTAS	SAPRÓFITAS <sup>a</sup>
Lento	1	Fotocromogênicas <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. kansasii</i></li> <li>• <i>M. marinum</i></li> <li>• <i>M. simiae</i></li> </ul>	<i>M. asiaticum</i>
	2	Escotocromogênicas <sup>c</sup>	<i>M. szulgai</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. scrofulaceum</i></li> <li>• <i>M. gordonae</i></li> </ul>
	3	Não cromogênicas <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complexo <i>M. avium</i></li> <li>• <i>M. intracellulare</i></li> <li>• <i>M. chimaera</i></li> <li>• <i>M. mucogenicum</i></li> <li>• <i>M. haemophilum</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complexo <i>M. terrae</i></li> <li>• <i>M. malmoense</i></li> <li>• <i>M. genavense</i></li> <li>• <i>M. xenopi</i></li> <li>• <i>M. nonchromogenicum</i></li> </ul>
Rápido <sup>e</sup>	4	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo <i>M. abscessus</i></li> <li>• <i>M. fortuitum</i></li> <li>• <i>M. chelonae</i></li> <li>• <i>M. franklinii</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. peregrinum</i></li> <li>• <i>M. smegmatis</i></li> <li>• <i>M. vaccae</i></li> </ul>

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

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

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

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

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

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

## ► RESERVATÓRIO

As MNT são ubíquas no meio ambiente e apresentam patogenicidade variável, criando possíveis fontes de contaminação e doença em humanos, ao contrário das espécies que compõem o CMTB e *M. leprae*, que são qualificadas como estritamente patogênicas e que raramente são encontradas no ambiente.

## ► MODO DE TRANSMISSÃO

A exposição ao meio ambiente, associada a características inatas das MNT, contribui para a ocorrência de infecções oportunistas por inalação de aerossóis. Não é conhecida a transmissão de MNT entre pessoas.

## ► PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação não é bem conhecido e usualmente depende do tipo de crescimento, rápido ou lento. Como as MNT estão presentes no ambiente, sendo possível a colonização de vias aéreas sem causarem doença, tal definição geralmente não se aplica a esse patógeno. Quando a inoculação ocorre após procedimento invasivo, o período de incubação depende basicamente do tipo de crescimento do agente, se MCR ou MCL.

## ► PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

As MNT não são de transmissão inter-humanos, mas são transmissíveis por meio de materiais contaminados que não passaram pelos procedimentos de assepsia definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O período de viabilidade das micobactérias nesses fômites é variável. Recomenda-se realizar o procedimento de assepsia sempre que possível.

## ► SENSIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A apresentação da doença causada por MNT varia de acordo com fatores do hospedeiro e com a espécie de micobactéria. A apresentação clínica mais frequente é a doença pulmonar, que se manifesta predominantemente em adultos. Entre as doenças estruturais pulmonares, incluem-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (Dpoc), as bronquiectasias, as pneumoconioses, as sequelas de tuberculose e a fibrose cística, além de outras mais raras. No que tange à alteração da imunidade, destaca-se a presença da infecção pelo HIV e as alterações da resposta imune do hospedeiro (Griffith *et al.*, 2007).

Antes do início da epidemia da aids, as doenças causadas por MNT eram principalmente pulmonares, ou confinadas a linfonodos ou pele. Esse quadro foi alterado dramaticamente com a emergência dessa epidemia.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Descrevem-se, neste Guia, as manifestações clínicas mais frequentes das MNT que têm como diagnóstico diferencial a tuberculose.

Os sintomas da doença pulmonar causada por MNT incluem: tosse produtiva, dispneia, hemoptise, febre, perda de peso e fadiga. Esses sintomas podem ser confundidos com os de doenças pulmonares estruturais preexistentes.

Como a apresentação clínica é por vezes semelhante à da tuberculose (TB) pulmonar, e a baciloscopia não diferencia as espécies de micobactérias, é possível que muitos casos de doença pulmonar por MNT sejam diagnosticados como TB. Ademais, como as alterações radiológicas também podem ser semelhantes às da TB pulmonar, a doença por MNT deve ser sempre considerada, especialmente nas situações em que a resposta ao tratamento da TB não for efetiva. Atualmente, com a disponibilidade do teste rápido molecular para TB (TRM-TB), na suspeita de TB, se o resultado do TRM-TB for negativo e a baciloscopia for positiva, ou se os sintomas, os sinais e as imagens radiológicas forem compatíveis, deve-se considerar a possibilidade da presença de MNT. Sempre que houver suspeita de MNT deve ser solicitado um exame de cultura para micobactérias para confirmação laboratorial.

Há relatos de doença pulmonar por MNT associada à aspergilose broncopulmonar alérgica e/ou à identificação de *Aspergillus* spp. no escarro ou no líquido broncoalveolar.

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

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

## ► SITUAÇÕES ESPECIAIS

### Crianças

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

#### Linfadenite localizada (cervical)

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

#### Doença pulmonar

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

#### Doença disseminada

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

### Fibrose cística

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

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

As pessoas que utilizam azitromicina como parte do tratamento médico para fibrose cística e que apresentem cultura positiva para MNT devem suspender o uso desse medicamento enquanto estiverem em investigação. A monoterapia com macrolídeo pode determinar a seleção de resistência. Ainda assim, o macrolídeo pode ser incluído no tratamento multidroga, se forem preenchidos os critérios de doença por MNT, considerando-se ideal realizar teste de suscetibilidade nessa situação, quando padronizado para espécie identificada.

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

## Pessoas vivendo com HIV/aids

Micobacterioses disseminadas podem ocorrer, principalmente, em PVHA com contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 50 células/mm<sup>3</sup> (Griffith *et al.*, 2007).

Nessa situação, deve-se realizar quimioprofilaxia com azitromicina ou claritromicina. A terapia deve ser descontinuada quando CD4+ >100 células/mm<sup>3</sup> por três meses consecutivos, em profilaxia primária (pessoa que nunca teve doença causada por MNT), ou por seis meses consecutivos, quando a profilaxia for secundária (paciente já teve doença por MNT), conforme o Quadro 2.

### QUADRO 2 – Profilaxia para infecções por complexo *Mycobacterium avium* em pessoas vivendo com HIV/aids

TIPO DE PROFILAXIA	PRIMEIRA OPÇÃO	SEGUNDA OPÇÃO	CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO
<b>Primária</b> (evitar o primeiro episódio da doença) Iniciar se CD4+ <50 células/mm <sup>3</sup>	Azitromicina 1.200 mg a 1.500 mg/semana	Claritromicina 500 mg 2x/dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Boa resposta à terapia antirretroviral (Tarv) com manutenção de CD4+ &gt;100 células/mm<sup>3</sup> por mais de 3 meses</li> <li>Reintroduzir profilaxia se CD4+ &lt;50 células/mm<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Secundária</b> Manter após infecção por CMA	Claritromicina 500 mg 2x/dia + etambutol 15 mg/kg/dia (máx. 1.200 mg/dia)	Azitromicina 500 mg 1x/dia + etambutol 15 mg/kg/dia (máx. 1.200 mg/dia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Após 1 ano de tratamento para CMA, na ausência de sintomas e CD4+ &gt;100 células/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses</li> <li>Reintroduzir se CD4+ &lt;100 células/mm<sup>3</sup></li> </ul>

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

## DIAGNÓSTICO

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

### ► CLÍNICO

Na avaliação inicial das pessoas com suspeita de doença causada por MNT, deve-se realizar anamnese completa, incluindo a investigação de doenças subjacentes que levem ao comprometimento da resposta imune e o uso de medicamentos imunossupressores nos últimos meses, além de história prévia de doença pulmonar estrutural, como bronquiectasias, Dpoc ou tratamento prévio para TB (Griffith *et al.*, 2007).

Também é necessário realizar exame físico detalhado com avaliação de peso e altura para caracterizar o estado nutricional. Além disso, devem ser solicitados radiografia de tórax e teste para o diagnóstico para HIV.

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

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

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

Fatores importantes a serem considerados:

- Comorbidades:
  - ▶ doença pulmonar subjacente;
  - ▶ necessidade de tratamento com imunossuppressores;
  - ▶ transplante pulmonar.
- Gravidade da doença: condições imunossupressoras com maior risco para MNT:
  - ▶ aids;
  - ▶ malignidade hematológica ou linfoproliferativa;
  - ▶ transplante sólido ou de medula óssea;
  - ▶ doenças inflamatórias tratadas com imunobiológicos;
  - ▶ uso de corticoide inalatório em pessoas com doenças respiratórias crônicas, especialmente Dpoc e asma;
  - ▶ outras imunodeficiências herdadas ou adquiridas.

## ▶ LABORATORIAL

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

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

Considerações importantes a respeito das amostras de espécimes clínicos:

- Na suspeita de doença pulmonar, coletam-se de 3 mL a 5 mL de escarro por amostra. Devem ser coletadas pelo menos duas amostras de escarro em dias diferentes (intervalo máximo de sete dias) e enviadas para cultura de micobactérias.
- A identificação da mesma espécie de MNT em duas ou mais amostras de sítios não estéreis reforça a evidência de doença.
- A identificação de MNT em amostra considerada estéril ou nobre, como biópsia de tecidos, LBA, sangue, líquido e líquido de serosas deve ser valorizada. Nesses casos, um único isolamento é suficiente.

As MNT também podem causar infecções em sítios diferentes, com manifestações clínicas diversas. Para o diagnóstico dessas micobacterioses, outros materiais clínicos, que não o escarro, devem ser coletados. Especial atenção deve ser dada à suspeita de micobacteriose disseminada, pois, nesse caso, as amostras serão provenientes de sítios estéreis, como sangue, aspirado de medula óssea, biópsias de gânglios linfáticos, baço e fígado. Observar as condições de assepsia da coleta e o acondicionamento em frasco estéril, pois a sementeira será feita diretamente em meio de cultura, não passando pela etapa de descontaminação. As seguintes amostras biológicas podem ser coletadas: secreção bronquial, lavado gástrico, urina, líquido corporal asséptico (pleural, peritoneal, sinovial, ascético e pericárdico), líquido cefalorraquidiano, fragmentos de tecidos (biópsias), secreções purulentas, aspirado de gânglios e de tumores, sangue, medula óssea e fezes. Todavia, é preciso sempre observar atentamente as especificidades sobre as condições de coleta, armazenamento, transporte e realização dos exames para cada tipo de amostra.

## ► MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

### Baciloscopia

A baciloscopia permite a visualização de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) ao microscópio óptico, após a realização da coloração pelos métodos de Ziehl-Neelsen ou auramina-rodamina. A sensibilidade da baciloscopia pode ser variável. A baciloscopia não permite a distinção entre as bactérias do CMTB e as MNT, bacilos dos gêneros *Rhodococcus* e *Nocardia* também se coram pelo mesmo método; além disso, não permite avaliar a viabilidade dos microrganismos.

### Cultura

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

Após um processo de descontaminação, o espécime tratado pode ser inoculado em meio sólido ou líquido. No Brasil, os meios sólidos utilizados são os Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh. O tempo necessário para detecção varia conforme a carga bacilar e o tempo de crescimento da micobactéria. Em média, com 20 dias, pode-se observar o crescimento inicial da colônia. O resultado negativo só deve ser liberado após 60 dias.

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

## Identificação de MNT

Existem várias técnicas, tanto fenotípicas como moleculares, para a diferenciação das espécies de MNT. Os testes fenotípicos baseiam-se no crescimento *in vitro* em presença de diversas substâncias, na morfologia das colônias, na produção de pigmentos e em atividades metabólicas. Testes moleculares podem ser realizados a partir de amostras clínicas não cultivadas ou de culturas. Estima-se que a identificação fenotípica convencional pode levar até dois meses para conclusão, o que justifica a necessidade de identificação molecular logo após a positividade das culturas.

Os métodos baseados na análise de material genético (DNA ou RNA) permitem uma identificação mais rápida e precisa do que aquela obtida com os métodos fenotípicos. Existem vários métodos moleculares disponíveis, comerciais ou não. Entre eles, destacam-se testes de hibridação de sonda em linha (semelhante a técnica utilizada para TB), PCR em tempo real (RT-PCR), sequenciamento de DNA (considerado hoje padrão-ouro na identificação de micobactérias) e, mais recentemente, o sequenciamento de genomas completos. Nenhum dos testes moleculares mencionados é capaz de identificar todas as espécies de micobactérias, porque existem variações internas e porque o número de espécies descritas tem aumentado de forma exponencial. Em razão dessas limitações, os laboratórios, de modo geral, usam uma combinação de métodos fenotípicos e moleculares.

## Teste de suscetibilidade

O método para a determinação da concentração inibitória mínima – do inglês, *minimal inhibitory concentration* (MIC) – tem sido a técnica de escolha para avaliar a sensibilidade das MNT aos antimicrobianos.

O documento do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) define critérios para o teste de suscetibilidade e estabelece recomendações para fármacos a serem testados, bem como seus pontos de corte, ou seja, a partir de que concentração se pode considerar um isolado como sensível, resistente ou intermediário (CLSI, 2018). Esse documento tem sido utilizado em quase todo o mundo, inclusive no Brasil, como referência. A padronização feita pelo CLSI não abrange todas as micobactérias conhecidas. Apenas as espécies incluídas no documento são passíveis de serem testadas com os fármacos recomendados, para os quais foram estabelecidos pontos de corte, o que pode assegurar melhor relação clínico-laboratorial. Em outras palavras, o teste pode prever o desfecho do tratamento. No entanto, já foram descritas na literatura discrepâncias entre a atividade do fármaco *in vitro* e *in vivo*, sendo o valor desses testes ainda incerto.

## ► RADIOLÓGICO

O exame radiográfico, em função do baixo custo, da ampla disponibilidade e da baixa dose de radiação, é a primeira etapa na investigação das doenças respiratórias, entre as quais as infecções por MNT.

As formas de apresentação radiológica das lesões variam conforme a imunidade da pessoa, a virulência da espécie de micobactéria e a estrutura pulmonar de base – por exemplo, cicatriz de tuberculose ou bronquiectasias.

A TC de tórax, apesar do maior custo e da dose de radiação, tem maior sensibilidade e pode ser necessária na investigação e no acompanhamento dos pacientes. A maioria das tomografias realizadas para avaliação de doenças infecciosas do parênquima pulmonar dispensa o uso de meio de contraste endovenoso. A TC de tórax está indicada quando a radiografia for normal ou apresentar

alterações de difícil caracterização, como na doença acometendo predominantemente as vias aéreas (bronquiectasias e opacidades centrolobulares com aspecto de árvore em brotamento).

Usualmente, não é possível, por características radiológicas, distinguir entre infecção causada por bactérias do CMTB e MNT ou entre as infecções causadas por diferentes espécies de MNT.

Existem algumas formas de apresentação mais características em pessoas com doença pulmonar por MNT:

### Lesões que acometem predominantemente vias aéreas

- Forma bronquiectásica nodular (síndrome de Lady Windermere): doença que ocorre predominantemente em mulheres brancas, na pós-menopausa, sem história de doença pulmonar preexistente, frequentemente causada por espécies do CMA e associada a bronquiectasias, a nódulos centrolobulares agrupados com aspecto de árvore em brotamento, a nódulos e/ou a consolidações. As alterações predominam no lobo médio e língula. Essas pessoas têm maior prevalência de anormalidades da caixa torácica, incluindo *pectus excavatum* e escoliose. As lesões podem ter comportamento indolente, não sofrendo modificações significativas, ou evoluir lentamente. Pacientes com alterações mais extensas podem apresentar pequenas cavidades. Essa síndrome também é passível de ocorrer em homens e pode ser causada por outras micobactérias.
- Também comuns em pessoas com bronquiectasias preexistentes; por exemplo, em pacientes com fibrose cística ou bronquiectasias em zona de pneumonite actínica.

### Alterações de aspecto fibrocavitário

- Na maioria dos casos, têm aspecto indistinguível daquele da TB. Essas lesões evoluem de forma crônica, com piora progressiva quando não tratadas. Alguns autores descrevem a presença de cavidades com paredes finas na doença por espécies do CMA e *M. kansasii*.
- Em cicatriz de TB ou em bolhas de enfisema (Dpoc): lesões cavitárias com consolidações, estrias fibroatelectásicas, opacidades centrolobulares, predominando na metade superior dos pulmões, semelhantes às da TB ativa. Em pacientes com cicatrizes de TB, podem-se não reconhecer alterações relacionadas às MNT em meio ao desarranjo arquitetural pulmonar.
- Semelhantes às da TB em pulmão previamente normal: cavidades, consolidações e estrias fibro-atelectásicas predominando na metade superior dos pulmões.

### Forma disseminada

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

## Outras formas

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

## ▶ DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

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

A doença pulmonar por MNT em pessoas imunocompetentes manifesta-se como nódulos pulmonares, caracterizados por inflamação granulomatosa necrosante contendo BAAR, e o quadro histológico resultante é distinto daquele da TB. Essas pessoas também podem apresentar necrose supurativa e vasculite com células gigantes multinucleadas proeminentes, imitando granulomatose com poliangiite (Sood *et al.*, 2007).

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

A recuperação de MNT de uma biópsia pulmonar é significativa para a confirmação do diagnóstico. A demonstração histológica de BAAR em granulomas é ainda mais significativa que a positividade da cultura de tais amostras, uma vez que fornece prova de que os organismos estão presentes em lesão com áreas associadas à resposta inflamatória esperada. Assim, a importância da demonstração histológica de BAAR dentro da necrose e da inflamação granulomatosa não deve ser desconsiderada. Mesmo sem demonstração de BAAR, a presença de inflamação granulomatosa em biópsia pulmonar com cultura positiva constitui forte evidência de infecção por MNT. A combinação de cultura positiva para MNT de uma biópsia pulmonar e inflamação granulomatosa, com ou sem BAAR, é considerada suficiente para estabelecer o diagnóstico de doença pulmonar por MNT.

## TRATAMENTO

A decisão acerca do início do tratamento medicamentoso para MNT deve levar em consideração a apresentação da doença, a possibilidade de colonização e o risco versus o benefício do tratamento, tendo em vista a condição clínica apresentada, o tempo de tratamento, a possibilidade de cura e a toxicidade aos medicamentos.

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

Para que seja empregado o tratamento mais adequado, é necessária a identificação da espécie e a realização de TS. Porém, é importante ressaltar que o valor clínico do TS em relação aos fármacos para as MNT ainda é incerto, muitas vezes não havendo correlação entre os resultados in vivo e in vitro.

Os medicamentos utilizados no tratamento das MNT fazem parte do Anexo II da *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2022*, sendo a aquisição realizada pela Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME). Para mais informações, consultar o site da Rename.

## ► CRITÉRIOS NECESSÁRIOS PARA INICIAR O TRATAMENTO DE DOENÇA PULMONAR POR MNT

### Clínicos e radiológicos (ambos requeridos)

Sintomas pulmonares, opacidades nodulares ou cavitárias à radiografia de tórax, ou TC de tórax com opacidades nodulares centrolobulares e/ou bronquiectasias, e exclusão apropriada de outro diagnóstico.

### Microbiológicos

Resultados de cultura positiva de pelo menos duas amostras diferentes de escarro são necessários para a definição de um caso de infecção por MNT. Se os resultados não forem elucidativos, considerar repetir baciloscopias e culturas.

OU

Resultado de cultura positiva de pelo menos um escovado brônquico ou lavado brônquico alveolar.

OU

Biópsia transbrônquica ou pulmonar com achados histopatológicos compatíveis (inflamação granulomatosa ou visualização de BAAR) e cultura positiva para MNT no material da biópsia, ou biópsia com achados histopatológicos compatíveis e uma ou mais amostras de escarro ou escovado brônquico com cultura positiva para MNT.

Quando a MNT encontrada é infrequente ou decorre de contaminação ambiental, recomenda-se consultar com especialista em uma referência terciária de tuberculose.

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

Uma vez estabelecido o diagnóstico de doença pulmonar por MNT, não há necessidade absoluta de instituição de terapia, a qual configura uma decisão baseada nos potenciais riscos e benefícios do tratamento para cada pessoa.

## ► FATORES PARA DECIDIR SOBRE O TRATAMENTO EM IMUNOCOMPETENTES

Os critérios clínicos e microbiológicos para diagnóstico de doença pulmonar por MNT, elaborados e revisados em 2020 pela *American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA), são utilizados para decidir sobre o tratamento das doenças causadas por MNT. Em pessoas sem HIV/aids, a doença é, em geral, lentamente progressiva e há tempo suficiente para coletar material clínico adequado de duas amostras de escarro, necessárias para o diagnóstico. Os critérios da ATS/IDSA baseiam-se na experiência com patógenos respiratórios comuns e bem descritos, como as espécies do CMA, *M. kansasii* e *M. abscessus*.

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

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

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

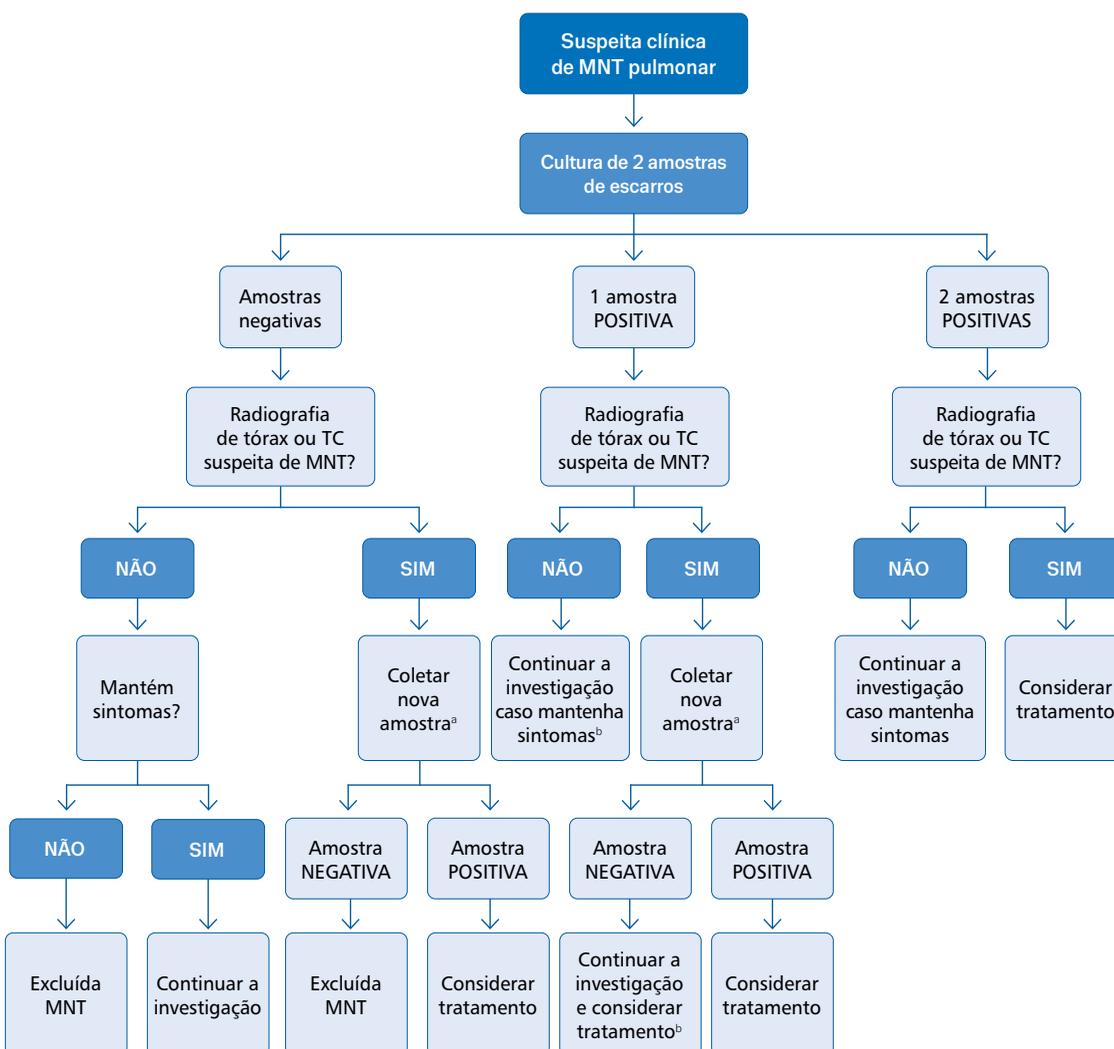
Há circunstâncias em que os pacientes preenchem os critérios para doença pulmonar por MNT, mas não apresentam doença progressiva ou suficientemente grave para justificar terapia medicamentosa, como quando há repetidos isolamentos de MNT de baixa virulência ou espécies associadas com contaminação.

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

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

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

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

**FIGURA 1 – Algoritmo para indicação de tratamento em pessoas imunocompetentes**

Fonte: adaptado de Haworth *et al.*, 2017.

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

<sup>b</sup> Considerar tratamento dependendo da espécie de MNT e evolução clínica e radiológica (ver capítulo sobre diagnóstico). TC: tomografia computadorizada; MNT: micobactéria não tuberculosa.

### Observações:

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

## ► FATORES PARA DECIDIR SOBRE O TRATAMENTO EM IMUNODEPRIMIDOS

Na pessoa imunodeprimida com doença disseminada, o tratamento deve ser iniciado prontamente. A condição imunossupressora deve ser eliminada quando possível (por exemplo, uso de imunobiológico).

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

## ► FATORES PARA DECIDIR O TRATAMENTO EM HIPERSENSIBILIDADE

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

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

## ► ESQUEMAS TERAPÊUTICOS PARA MNT

Para as espécies de MNT de menor prevalência, devem-se considerar como base de tratamento, para MCL, as recomendações terapêuticas para CMA (Quadros 3 e 4); e, para MCR, as recomendações terapêuticas para *M. abscessus*, *M. chelonae* e *M. fortuitum* (Quadros 5 e 6).

Em vista da falta de evidências científicas por ensaios clínicos controlados, recomenda-se a consulta aos guias internacionais de referência da ATS/ISDA (Griffith *et al.*, 2007) e da British Thoracic Society (Haworth *et al.*, 2017; Daley *et al.*, 2020) para verificar as especificidades terapêuticas em relação às MNT de menor prevalência.

Quando o diagnóstico da doença for altamente sugestivo de MNT, principalmente em pessoas imunodeprimidas com doença disseminada, recomenda-se usar o esquema básico para TB com acréscimo de claritromicina, até que o diagnóstico seja confirmado com exames bacteriológicos (TRM-TB, baciloscopia, cultura, identificação da espécie). Dessa forma, o tratamento cobrirá *M. tuberculosis* e MCL. Manter rifampicina, isoniazida, etambutol e claritromicina após a fase de ataque até a confirmação do diagnóstico.

**QUADRO 3 – Tratamento de doença por espécies do complexo *Mycobacterium avium*<sup>a</sup>**

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	TRATAMENTO RECOMENDADO	TEMPO DE TRATAMENTO
Apresentação 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
Apresentação em formas graves e cavitárias	Am (entre 3 e 6 meses, dependendo da evolução clínica) Cla R ou RH E	

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

<sup>a</sup>Espécies do complexo MAC: *M. avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium vulneris*, *Mycobacterium bochedurhonense*, *Mycobacterium timonense*, *Mycobacterium marseillense*, *Mycobacterium yongonense*, *Mycobacterium paraintracellulare* e *Mycobacterium lepraemurium*.

Cla: claritromicina; R: rifampicina; H: isoniazida; E: etambutol.

#### Observações:

- Considerar o uso de rifampicina e isoniazida quando houver indisponibilidade de rifampicina isolada.
- Utilizar azitromicina 500 mg quando houver intolerância à claritromicina ou em casos de fibrose cística.
- Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: clofazimina, linezolida e moxifloxacina. Nessas situações, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento com os validadores do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Site-TB).
- Em PVHA, quando houver incompatibilidade da utilização de rifampicina com os antirretrovirais, utilizar rifabutina.
- Em pessoas com indicação de uso de amicacina, quando houver dificuldade de administração de medicação injetável, considerar a utilização inalatória com nebulizador e uso diário. Antes da nebulização, utilizar broncodilatador. Diluir um frasco de amicacina em 5 mL de soro fisiológico a 0,9%.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de amicacina.

**QUADRO 4 – Tratamento de doença por *M. kansasii***

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	TRATAMENTO RECOMENDADO	TEMPO DE TRATAMENTO
Apresentação geral, sem complicações (quando sensível à R)	RH E	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro
Apresentação geral, sem complicações (quando resistente à R)	H E Cla	
Apresentação geral, sem complicações (na ausência de teste de sensibilidade)	RH E Cla	
Apresentação em formas graves e cavitárias	Am (entre 3 e 6 meses, dependendo da evolução clínica) RH E Cla	

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

Cla: claritromicina; R: rifampicina; H: isoniazida; E: etambutol; Am: amicacina.

**Observações:**

- Na apresentação geral, quando a cepa for sensível à rifampicina, na impossibilidade de utilizar isoniazida, substituí-la por claritromicina.
- Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: azitromicina, estreptomicina, moxifloxacina, ciprofloxacina/levofloxacina, rifabutina (somente em casos resistentes à rifampicina e sensíveis à rifabutina, pela alta resistência cruzada) e sulfametoxazol/trimetoprim. Nessas situações, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento com os validadores do Site-TB.
- Em PVHA, quando houver incompatibilidade da utilização de rifampicina com os antirretrovirais, utilizar rifabutina.
- Em pessoas com indicação de uso de amicacina, quando houver dificuldade de administração injetável, considerar a utilização inalatória com nebulizador com uso diário.
- Em pacientes acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de amicacina.

**QUADRO 5 – Tratamento de doença por bactérias do grupo *M. abscessus*<sup>a</sup>**

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	TRATAMENTO RECOMENDADO	TEMPO DE TRATAMENTO
Comum a todas as apresentações	Fase de ataque: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Am injetável (3x/semana)</li> <li>• Tgc</li> <li>• Imp ou Ert</li> <li>• Cla</li> <li>• Cfz</li> </ul>	Entre 1 e 3 meses (dependendo da evolução clínica)
	Fase de manutenção: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Am inalatória</li> <li>• Cla</li> <li>• Cfz Mfx</li> </ul>	12 meses após a conversão bacteriológica ou ao completar 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

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

Am: amicacina; Tgc: tigeciclina; Imp: imipenem; Ert: ertapenem; Cla: claritromicina; Cfz: clofazimina; Mfx: moxifloxacina.

#### Observações:

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

**QUADRO 6 – Tratamento de doença por bactérias do complexo *M. fortuitum*<sup>a</sup> e do grupo *M. chelonae*<sup>b</sup>**

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	TRATAMENTO RECOMENDADO	TEMPO DE TRATAMENTO
Comum a todas as apresentações	Fase de ataque: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Am injetável (3x/semana)</li> <li>• Cla</li> <li>• Mfx</li> </ul>	3 meses
	Fase de manutenção: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cla</li> <li>• Mfx</li> </ul>	12 meses após a conversão bacteriológica ou ao completar 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

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

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

Am: amicacina; Cla: claritromicina; Mfx: moxifloxacino.

**Observações:**

- Considerar a utilização da tobramina em substituição à amicacina, quando disponível.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de amicacina.
- Para outras MNT não descritas, o esquema de tratamento deverá ser avaliado individualmente, com o validador do caso no Site-TB.

**▶ SEGUIMENTO****Clínico**

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

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

Na pessoa imunodeprimida com doença disseminada, a condição imunossupressora deve ser descartada, a exemplo do uso de imunobiológicos, ou controlada, como em PVHA em uso de antirretrovirais.

A pessoa com pneumonite de hipersensibilidade deve evitar a fonte de exposição, quando conhecida. A resposta ao tratamento varia de acordo com a gravidade do caso. Não há necessidade de acompanhamento posterior.

**Laboratorial**

Exames de rotina durante o tratamento:

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

**Radiológico**

A radiografia de tórax será realizada em todas as pessoas com colonização ou doença por MNT pulmonar; indivíduos cujas formas de apresentação são insatisfatoriamente avaliadas pela radiografia poderão realizar TC de tórax. Na maioria dos casos, é necessário realizar TC de tórax apenas no início e no final do tratamento. Intercorrências durante o tratamento podem ser avaliadas por radiografia.

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

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

A resposta terapêutica satisfatória na situação de lesão das vias aéreas se apresenta como redução nas opacidades em árvore em brotamento, mas as bronquiectasias costumam ser irreversíveis. Na forma disseminada, a resolução das adenomegalias e a regressão da lesão pulmonar também são mais bem avaliadas por TC de tórax. Após a alta dos casos com critérios de cura, exames radiológicos somente serão necessários se houver recrudescimento dos sintomas.

A falência é definida como a não melhora clínica, radiológica e bacteriológica após seis meses de tratamento, ou a não conversão bacteriológica após 12 meses.

### ► SEGUIMENTO PÓS-INTERRUPÇÃO DE TRATAMENTO

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

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

## VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

O Brasil ainda não possui uma vigilância estruturada para as MNT, exceto em situações de procedimentos invasivos por contaminação. Nessas situações, a notificação deverá ser realizada nos órgãos locais de vigilância sanitária. Para mais informações, consultar o site da Anvisa.

Algumas unidades da Federação (UFs), por portaria local, classificam todas as MNT como sendo de notificação compulsória, portanto os fluxos locais de vigilância devem ser adotados pelos serviços de saúde. A coleta de dados é fundamental para que se obtenham informações quanto à caracterização clínica do caso (incluindo a análise dos exames laboratoriais), quanto às possíveis fontes de infecção e para a avaliação das medidas de controle cabíveis em cada situação.

### ► DEFINIÇÃO DE CASO PARA NOTIFICAÇÃO NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE TRATAMENTOS ESPECIAIS DE TUBERCULOSE (SITE-TB)

São considerados casos de MNT indivíduos com identificação de micobactérias não tuberculosas pelos métodos laboratoriais (cultura para micobactéria com identificação de espécie), que foram identificados como diagnóstico diferencial de TB.

## ► NOTIFICAÇÃO

Casos de MNT não são notificados no Sinan-TB. No entanto, se isso ocorrer, eles deverão ser encerrados como “mudança de diagnóstico” antes de serem notificados no Site-TB.

Pessoas com MNT diagnosticadas por diagnóstico diferencial da TB devem ser notificadas e encerradas no Site-TB. Esse é um sistema on-line disponível nas referências secundárias e terciárias de tuberculose, que permite notificar, acompanhar e encerrar tais casos.

## ► INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

### Tipos de entrada

A seguir, descrevem-se as definições de tipo de entrada dos casos de MNT notificados no Site-TB. Essas definições são utilizadas para fins de vigilância.

- **Caso novo de MNT:** qualquer pessoa que nunca se submeteu ao tratamento para MNT, ou o fez por menos de 30 dias. Casos que tenham realizado tratamento para MNT e posteriormente tenham sido diagnosticados novamente com outra espécie de MNT devem ser notificados como caso novo.
- **Mudança de esquema de MNT:** caso de MNT que necessitou mudar o esquema de tratamento devido à presença de comorbidades ou efeitos adversos. Nesse caso você precisará informar o motivo da mudança de esquema: hepatopatia prévia, hepatotoxicidade, intolerância grave, alergia medicamentosa, alterações visuais, alterações renais e outras doenças.
- **Após abandono de tratamento de MNT:** caso de MNT tratado anteriormente para MNT que deixou de tomar os medicamentos por 30 dias consecutivos ou mais.
- **Recidiva de MNT:** caso de MNT tratado anteriormente para MNT e que recebeu alta por cura comprovada ou por ter completado o tratamento.
- **Falência ao tratamento de MNT:** caso de MNT que apresentou falência ao tratamento para MNT.

### Encerramento de casos e acompanhamento pós-cura

As informações sobre o caso, tais como a inserção de resultados laboratoriais e consultas, devem ser preenchidas no mínimo trimestralmente; e as dispensações dos medicamentos, mensalmente, para que os dados estejam atualizados no momento da realização do pedido de medicamentos. Esse procedimento é continuamente realizado até o encerramento do caso.

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

A unidade de saúde receptora deverá aceitar a transferência do caso e, se necessário, dos medicamentos, e dar continuidade ao tratamento. Em caso de transferência dos medicamentos, é necessário remover a medicação do estoque atual e transferi-la para o serviço que irá receber a pessoa em tratamento.

Os encerramentos dos casos de MNT no Site-TB estão detalhados a seguir:

- **Cura:** definição ainda incerta na literatura. Neste Guia, consideraremos o achado de pelo menos duas culturas negativas, com intervalo de 30 dias, sem amostras positivas da espécie causadora, após a conversão da cultura até o final da terapia antimicobacteriana (12 meses após a conversão).
- **Tratamento completo:** indivíduo com MNT que completou o tempo estipulado para o tratamento, com evolução clínica e radiológica favoráveis.
- **Abandono:** indivíduo com MNT que interrompeu o tratamento por 30 dias consecutivos ou mais.
- **Falência:** indivíduo com MNT com duas culturas positivas em meses consecutivos, ou a persistência de culturas positivas da espécie causadora por período igual ou superior a 12 meses de tratamento antimicobacteriano, enquanto o paciente ainda estiver em tratamento.
- **Óbito por MNT:** indivíduo cujo óbito foi causado pela MNT, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações registradas no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).
- **Óbito por outra causa:** indivíduo com MNT cujo óbito foi devido a causas diferentes da MNT, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações registradas no SIM.
- **Mudança de esquema:** indivíduo com MNT que necessite de alteração do esquema já adotado, devido à presença de comorbidades ou a efeitos adversos. A alteração de dois ou mais medicamentos (exceto piridoxina) é considerada mudança de esquema. Assim como no tipo de entrada, ao preencher o encerramento como mudança de esquema é necessário informar o motivo dessa mudança: hepatopatia prévia, hepatotoxicidade, intolerância grave, alergia medicamentosa, alterações visuais, alterações renais e outras doenças.
- **Mudança de diagnóstico:** aplica-se quando for elucidado que não se tratava de caso de MNT.
- **Abandono primário:** indivíduo com MNT que fez uso de medicamento por menos de 30 dias e o interrompeu por 30 dias consecutivos ou mais, ou, quando diagnosticado, não iniciou o tratamento.
- **Transferido para outro país:** indivíduo com MNT que é transferido para outro país. Casos transferidos para outros serviços de saúde no Brasil não devem ser encerrados como transferência.

## ► GERENCIAMENTO DE MEDICAMENTOS PARA ESQUEMAS ESPECIAIS

O Site-TB também possibilita o gerenciamento dos medicamentos especiais. Recomenda-se:

- Manter atualizadas as notificações e o acompanhamento dos casos de MNT nesse sistema, a fim de possibilitar o cálculo adequado das quantidades de cada medicamento a serem enviadas aos serviços de referência.
- Verificar os esquemas, as datas de início e de fim do tratamento, a dose, a frequência semanal e a concentração de cada medicamento prescrito antes de realizar o pedido no sistema, o que deve ser feito pelo profissional responsável pela gestão de medicamentos da unidade.

- Realizar nova solicitação quando o estoque de qualquer medicamento atingir a quantidade para 30 dias de duração.
- Registrar, no mínimo mensalmente, a dispensação dos medicamentos no sistema para cada pessoa em tratamento.

## MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

### ▶ OBJETIVOS

As MNT encontram-se distribuídas no meio ambiente e apresentam patogenicidade variável, ao contrário das espécies que compõem o CMTB, que são qualificadas como estritamente patogênicas.

Dado que, no nível laboratorial, na parte inicial das análises, não é possível distinguir previamente quais amostras contêm MNT ou CMTB, as medidas de prevenção e controle são semelhantes às da TB, mesmo sabendo que as MNT não se contaminam da mesma maneira.

### ▶ ESTRATÉGIAS

#### Biossegurança

##### Laboratorial

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

A associação de um determinado organismo a um grupo de risco baseia-se na virulência, na transmissibilidade, nos riscos inerentes à sua manipulação e nos tratamentos disponíveis.

No trabalho em laboratório, como não é possível distinguir, antes das análises, as amostras que contêm MNT, as quais são classificadas como microrganismos classe 2, todas as etapas de coleta, processamento e descarte devem ser realizadas com procedimentos técnicos que protejam os profissionais da exposição a gotículas infecciosas que possam conter, além das MNT, bacilos de *M. tuberculosis* (Miller *et al.*, 2012).

##### Administrativa

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

É importante fornecer equipamentos de proteção individual (EPIs) aos profissionais e aos pacientes, e orientá-los quanto ao uso correto.

##### Do profissional de saúde

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

## Contatos

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

Estudos recentes, no entanto, relataram transmissão potencial de *M. abscessus* subsp. *massiliense* entre pessoas com fibrose cística. Destaca-se que toda doença infecciosa pulmonar pode produzir gotículas passíveis de serem infectantes.

## Cuidados com espirômetros, fibrobronscópios e instrumentais

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

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

## REFERÊNCIAS

- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes**: Approved Standard. 3 ed. Wayne, PA: CLSI, 2018. NCCLS document M24.
- DALEY, C. L. *et al.* Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. **Eur. Respir. J.**, v. 56, n. 1, p. 2000535, 2020.
- DEVULDER, G. *et al.* A multigene approach to phylogenetic analysis using the genus *Mycobacterium* as a model. **Int. J. Syst. Evol. Microbiol.**, v. 55, n. 1, p. 293-302, 2005.
- GRIFFITH, D. E. *et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 175, n. 4, p. 367-416, 2007.
- HAWORTH, C. S. *et al.* British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). **BMJ Open Respir. Res.**, v. 72, p. ii1-ii64, 2017. Suppl. 2.
- MILLER, J. M. *et al.* Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories. Recommendations of a CDC-convened, Biosafety Blue Ribbon Panel. **MMWR**, v. 61, 6 jan. 2012. Suppl.
- OREN, A.; GARRITY, G. M. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. **Int. J. Syst. Evol. Microbiol.**, v. 66, n. 7, p. 2469-2470, 2016.
- SOOD, A. *et al.* Hypersensitivity pneumonitis-like granulomatous lung disease with nontuberculous mycobacteria from exposure to hot water aerosols. **Environ. Health Perspect.**, v. 115, n. 2, p. 262-266, 2007.
- TORTOLI, E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. **Clin. Microbiol. and Infect.**, v. 15, n. 10, p. 906-910, 2009.