



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS MÉDICAS

Camilo Fernandes

**INFECÇÕES POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DO HOSPITAL  
NEREU RAMOS, CENTRO DE REFERÊNCIA EM MNT EM SANTA CATARINA**

Florianópolis  
2022

Camilo Fernandes

**INFECÇÕES POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DO HOSPITAL  
NEREU RAMOS, CENTRO DE REFERÊNCIA EM MNT EM SANTA CATARINA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do título de Mestre em  
Ciências Médicas

Orientador: Prof. Carlos Rodrigo Zárate Bladés, Dr.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Fernandes, Camilo  
Infecções por micobactérias não tuberculosas do hospital  
Nereu Ramos, centro de referência em MNT em Santa Catarina  
/ Camilo Fernandes ; orientador, Carlos Rodrigo Zárte  
Bladés, 2022.  
150 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. 1. Micobactérias não  
tuberculosas; . 3. 2. Doença pulmonar;. 4. 3.  
Mycobacterium avium; . 5. 4. Mycobacterium abscessus.. I.  
Zárte-Bladés, Carlos Rodrigo . II. Universidade Federal  
de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Médicas-Novo. III. Título.

Camilo Fernandes

**INFECÇÕES POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DO HOSPITAL  
NEREU RAMOS, CENTRO DE REFERÊNCIA EM MNT EM SANTA CATARINA**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca  
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Carlos Rodrigo Zárate Bladés, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof<sup>a</sup> Márcia M. Menezes Pizzichini, Dr<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Sidney Bombarda, Dr.  
Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi  
julgado adequado para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Carlos Rodrigo Zárate Bladés, Dr.  
Orientador

Florianópolis, 2022.

Este trabalho é dedicado aos meus pacientes.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, João Manoel Fernandes e Célia Fernandes, os seus ensinamentos e exemplos de vida me fizeram a pessoa que sou hoje, me orgulho muito de vocês. Meus irmãos Juliana, Jordano, Henrique e Marina, também agradeço muito todo o convívio da infância até hoje, e exemplos que nos fazem melhorar a cada dia.

A minha esposa Jucimara Veronez de Bona Fernandes por ter sido a companheira que me apoia, e me estimula, demonstrando seu amor no dia a dia, tornando possível a realização deste projeto sabendo que você está sempre cuidando o que é mais importante em nossa vida, a nossa família. Muito obrigado por ajudar a realizar esta conquista, você e nosso filhos são fundamentais, e fazem parte desta e de todas as conquistas nossas.

Aos meus filhos João Camilo Fernandes e Marília Fernandes, que a privação de tempo para a realização deste trabalho, que nos tirou momentos juntos, sejam transformados em inspiração para o continua busca do conhecimento, e que sempre é tempo de realizarmos nossos sonhos. Obrigado filho por ajudar nas tabelas!!!

Agradeço ao Núcleo de Epidemiologia do Hospital Nereu Ramos, em nome da Enfermeiras Mônica Ferreira Gruner e Zuleide Amaral Minella, que desde o início do ambulatório de referência em MNT nos auxiliaram na busca de exames, pacientes, preenchimento de formulários, planilhas, obtenção de medicações, e todo o apoio que hoje continua sendo um legado destas duas profissionais que se aposentaram, mas deixaram sua marca.

Colegas médicos que encaminham paciente, e colegas médicos do HNR, que compartilham experiência com os casos atendidos, nos ensinando e dando retorno de condutas tomadas, fazendo com que cada vez nos aperfeiçoemos mais no cuidado ao paciente, meu muito obrigado.

Ao colega Dr Cleyton Gregory Silva, infectologista que topou fazermos do Nereu Ramos referência em doenças para MNT, e TB resistente, obrigado pela troca de experiência e o crescimento profissional proporcionado com tanto estudo.

Aos colegas do Laboratório de Microbiologia do HU parceiros deste projeto, Dra. Maria Luiza Bazzo, Dra. Mara Cristina Scheffer e Juliano dos Santos, pela competência, confiança e experiência à realização deste trabalho, de onde espero que muitos frutos ainda virão.

Ao Laboratório Central de SC – Lacen, agradeço em nome das Farmacêuticas-Bioquímicas Darcita Buerger Rovaris, Luciane Cauduro Lima, Sabrina Gonçalves e Sandra Bianchini, e todos os demais profissionais no apoio que sempre que precisamos, podemos contar, vocês são exemplos de competência, profissionalismo e cuidado com o paciente, mesmo sem ter o contato direto com eles.

A coordenação e todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, obrigado pelos ensinamentos, e disponibilidade em orientar, e tornar a educação pública uma luz no fundo do túnel do negacionismo visto neste momento da história.

Colegas de mestrado/doutorado Ciências Médicas, agradeço a oportunidade de aprendizado nas aulas, projetos assistidos, foi um tempo de retorno aos bancos de estudante, que foram muito estimulantes para a criação deste projeto.

A todos os profissionais do HNR (ambulatório, hospital dia, farmácia, enfermarias, nutrição, fisioterapia, serviço social, fonoaudiologia, zeladoria, recepção, manutenção, informática, centro de estudo, direção), que seria impossível nomear a todos, pois correria o risco de esquecer alguém, mas são vocês que fazem deste ambiente público, um local adequado para se trabalhar, e prestar um atendimento de qualidade.

Aos organizadores do SITE-TB, em especial a Dra. Margareth Pretti Dalcolmo primeira colega que me auxiliou a conduzir um caso de *M. avium*, há mais de 15 anos quando eu era ainda um residente de pneumologia, e desde então com outros colegas como, Dra. Fernanda Dockhorn Costa, Dr. Jorge Luiz da Rocha e Dra. Liamar Ferreira Borga que treinam e orientam o tratamento de pacientes no Brasil todo, com uma obstinação inigualável.

Aos colegas professores do curso de medicina da Unisul, com o auxílio na discussão de resultados, métodos e estatística na criação do trabalho, muito obrigado pela ajuda.

A todos os meus pacientes, todo o trabalho é para vocês, para melhorar cada vez mais a assistência e conhecermos mais sobre o que causa essa doença para poder prevenir, tratar e amenizar a dor e o sofrimento, quando não é possível curar.

A epidemiologista e estatística Hellen Geremias dos Santos, que veio nos trazer seu conhecimento, contribuindo com análises que deram sentido para os números, auxiliando na interpretação dos resultados.

A Dra Márcia M. Menezes Pizzichini, e Dr. Sidney Bombarda, que aceitaram participar desta banca de mestrado, contribuindo com seus conhecimentos e experiência neste

trabalho científico, agradeço muito, sua colaboração será extremamente rica para esta dissertação, e suas sugestões serão de grande valia.

À Dra Rosemeri Maurici da Silva, pelos apontamentos fundamentais na qualificação deste trabalho, e conversas desde o início do projeto, e a indicação de meu orientador, acertou em cheio!!! Muito obrigado.

Ao Professor e orientador desta dissertação, que apesar de ser novo, já considero um velho amigo, já com muitas histórias para contar, Dr Carlos Zarate-Blades, obrigado por dividir seu conhecimento com tanta generosidade e paciência. Foram tantas correções, com trocas de ideias que foram aperfeiçoando o que eu queria expressar, sempre disponível, não importando o dia da semana. Levarei seu exemplo de dedicação, pensamento positivo e perseverança para a minha vida.

Muito obrigado a todos por toda a ajuda neste trabalho.



"o médico deve... ter dois objetivos, fazer o bem e evitar fazer o mal".  
(Hipócrates, 460 AC-377 AC).

## RESUMO

As micobactérias não tuberculosas (MNT) consistem em espécies do gênero *Mycobacterium*, mas com características distintas de espécies do complexo *M. tuberculosis*. Dados epidemiológicos de diversas regiões do mundo apontam as infecções por MNT como um problema de saúde em ascensão e que exige atenção do ponto de vista de saúde pública. No entanto, estudos que descrevam estas infecções de maneira ordenada e sistematizada na nossa região, são praticamente inexistentes. **Objetivo Geral:** Analisar as características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, radiológicas e terapêuticas de casos de MNT atendidos no centro de referência de doenças infectocontagiosas e pulmonares de Santa Catarina (SC). **Métodos:** Estudo descritivo e analítico do tipo coorte retrospectiva de casos atendidos entre os anos de 2010 e 2018. **Resultados:** Nosso estudo avaliou 75 pacientes com diagnóstico de MNT doença, onde a manifestação pulmonar era predominante 52/75 (69,33%), o sexo masculino predominou com 51,92%. A comorbidade mais comum na doença pulmonar foi a bronquiectasia 26/52 (48,08%). O tratamento de tuberculose prévio esteve presente em 82,54% dos casos pulmonares. A MNT mais frequente observada na doença pulmonar e extrapulmonar foi do complexo *M. avium* (MAC), 26/52 (50%), 10/23 (43,48%) respectivamente. Desfecho cura em MNT pulmonar foi 63,46%. Entre os casos extrapulmonares 73,91% curaram. **Conclusão:** No presente estudo a doença por MNT pulmonar foi mais frequente comparando com a doença extrapulmonar, houve predomínio de bronquiectasias e DPOC como comorbidades, e tratamento de tuberculose previamente. O isolado mais comum no pulmão e extrapulmonar foi o MAC. O paciente que não tinha doença cavitária teve melhor desfecho. Cura maior para MNT extrapulmonar.

Palavras-chave: 1. Micobactérias não tuberculosas; 2. Doença pulmonar; 3. *Mycobacterium avium*; 4. *Mycobacterium abscessus*; 5. Epidemiologia.

## ABSTRACT

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) consist of species of the genus *Mycobacterium*, but with distinct characteristics of species of the *M. tuberculosis* complex. Epidemiological data from different regions of the world related to NTM infections considered them as a growing health problem that requires attention from a public health perspective. However, studies that describe these infections in a well-ordered and systematic manner in our region are practically nonexistent. **Main objective:** To analyze the epidemiological, clinical, microbiological, radiological and therapeutic characteristics of NTM cases treated at the referral center for infectious and pulmonary diseases in Santa Catarina (SC) state. **Methods:** Descriptive and analytical retrospective cohort study of cases treated between 2010 and 2018. **Results:** Our study evaluated 75 patients diagnosed with NTM disease, where the pulmonary manifestation was predominant 52/75 (69.33%). Male gender predominated with 51.92% in the pulmonary disease. The most common comorbidity in lung disease was bronchiectasis 25/52 (48.08%). Previous tuberculosis treatment was present in 82.54% of pulmonary cases. The most frequent NTM observed in pulmonary and extrapulmonary disease was *M. avium* complex (MAC), 26/52 (50%), 10/23 (43.48%) respectively. Cure outcome in pulmonary NTM was 63.46%. Among the extrapulmonary cases, 73.91% were cured.

**Conclusion:** In the present study, pulmonary NTM disease was more frequent compared to extrapulmonary disease, there was a predominance of bronchiectasis and COPD as comorbidities, and tuberculosis was previously treated. The most common isolate in the lung and extrapulmonary was MAC. The patient who did not have cavity disease had a better outcome. Major cure for extrapulmonary NTM.

Keywords: 1. Nontuberculous Mycobacteria; 2. Lung Diseases; 3. *Mycobacterium avium*. 4. *Mycobacterium abscessus*; 5. Epidemiology.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Árvore filogenética do gênero <i>Mycobacterium</i> .....	25
Figura 2 – Trabalhos por estados brasileiros com quantidade de casos clínicos analisados ....	32
Figura 3 - Fisiopatogenia das bronquiectasias: “círculo vicioso” dos diversos fatores envolvidos.....	35
Figura 4 – Algoritmo diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e laríngea em adultos adolescentes baseado no TRM TB.....	40
Figura 5 - Algoritmo para a investigação de indivíduos com suspeita clínica de doença pulmonar por MNT .....	42
Figura 6 - Imagens de TC de tórax, com lesão fibrocavitária em paciente com MAC.....	49
Figura 7 - Imagens de TC de tórax, com lesão bronquiectásica nodular em paciente com MAC.....	50
Figura 8 - Infecção de pele por <i>M. marinum</i> .....	52
Figura 9 - Melhora clínica após 4 meses de tratamento.....	52
Figura 10 - Fluxograma de seleção e inclusão de pacientes no estudo de MNT em centro de referência do Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	68
Figura 11 – Casos de infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT) <b>com doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	70
Figura 12 – Casos de infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT) <b>sem doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	70
Figura 13 – <b>Distribuição geográfica</b> dos casos de <b>doença pulmonar e extrapulmonar</b> por MNT por município (A) e macrorregião (B) em Santa Catarina. ....	72
Figura 14 – <b>Distribuição geográfica</b> dos casos de achado de MNT <b>sem doença pulmonar ou extrapulmonar</b> por MNT por município (A) e macrorregião (B) em Santa Catarina.....	73
Figura 15 – Distribuição geográfica dos casos de <b>doença pulmonar e extrapulmonar</b> segundo <b>espécie de MNT</b> por <b>macrorregião</b> de Santa Catarina.....	74 e 92

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Métodos laboratoriais de identificação de MNTs.....	48
--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tipos de MNT segundo tipo de crescimento e patogenicidade.....	23
Tabela 2 – Relatos clínicos que mostram casos de MNT em pacientes com doença pulmonar cumprindo critérios da ATS/IDSA no Brasil .....	31
Tabela 3 - Regimes de tratamento recomendados para MAC e <i>M. kansasii</i> em doença pulmonar.....	57
Tabela 4 - Regimes de tratamento recomendados para o complexo <i>M. abscessus</i> em doença pulmonar.....	58
Tabela 5 – Descrição dos casos de infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT) segundo <b>local do achado e ocorrência de doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	71
Tabela 6 – <b>Localização extrapulmonar (EP)</b> detalhada do achado da MNT segundo ocorrência de doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018 .....	71
Tabela 7 – Descrição das <b>características sociodemográficas</b> de pacientes com achado de MNT <b>com e sem doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018 .....	73
Tabela 8 – <b>Macrorregiões</b> de Santa Catarina e distribuição de pacientes com <b>doença pulmonar e extrapulmonar</b> por MAC, CMA e outras MNT .....	77
Tabela 9 – Descrição das <b>características sociodemográficas</b> de pacientes infectados por MNT com <b>doença pulmonar e extrapulmonar</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	77
Tabela 10 – Frequência de <b>comorbidades/fatores de risco e tratamento prévio para TB</b> segundo infecção por MNT com e sem doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.....	78
Tabela 11 – Frequência de <b>comorbidades/fatores de risco e tratamento prévio para TB</b> segundo infecção por <b>MNT pulmonar e extrapulmonar</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.....	79
Tabela 12 – Frequência de <b>tabagismo</b> segundo infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT) <b>com e sem doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.....	79
Tabela 13 - Frequência de <b>tabagismo</b> em pacientes com doença por <b>micobactéria não tuberculosa (MNT) segundo local do achado</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018 .....	80

Tabela 14 – Frequência de <b>sintomas</b> em pacientes <b>com doença</b> por micobactéria não tuberculosa (MNT) <b>segundo local do achado</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	81
Tabela 15 - Frequência de <b>medida do peso e altura</b> , com possibilidade de calculo do IMC por micobactéria não tuberculosa (MNT) <b>com e sem doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	81
Tabela 16 – Frequência de <b>IMC</b> por casos de MNT <b>com e sem doença</b> , com <b>desfecho</b> nos casos de MNT doença, no Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.....	82
Tabela 17 – Frequência de espécie de MNT <b>pulmonar e extrapulmonar com critérios de doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018. ....	83
Tabela 18 – Frequência do <b>tipo de crescimento da MNT</b> segundo <b>local do achado</b> em pacientes <b>com doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	83
Tabela 19 – Frequência do <b>tipo de crescimento da MNT</b> segundo <b>local do achado</b> em pacientes <b>sem doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	84
Tabela 20 – Frequência de <b>espécie e subespécie</b> de <b>MCL</b> segundo <b>local do achado</b> em pacientes <b>com doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	84
Tabela 21 – Frequência de <b>espécie e subespécie</b> de <b>MCR</b> segundo <b>local do achado</b> em pacientes com doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	85
Tabela 22 – Frequência de <b>espécie e subespécie</b> de <b>MCL</b> segundo <b>local do achado</b> em pacientes <b>sem doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	85
Tabela 23 – Frequência de <b>espécie e subespécie</b> de <b>MCR</b> segundo <b>local do achado</b> em pacientes <b>sem doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	86
Tabela 24 – <b>Características da imagem de tórax</b> segundo <b>local de infecção</b> por MNT, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	87
Tabela 25 – Frequência de <b>desfecho clínico</b> entre casos de infecção por MNT <b>com doença</b> segundo <b>local do achado</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	87
Tabela 26 – Frequência de <b>desfecho clínico</b> entre casos de <b>infecção por MNT com doença</b> que realizaram <b>TSA</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	88

Tabela 27 – Frequência de <b>padrão de Imagem de Toráx e desfecho</b> em pacientes com doença por MNT <b>pulmonar</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	88
Tabela 28 – Frequência de <b>padrão de Imagem de Toráx e desfecho</b> em pacientes <b>com doença</b> por MNT <b>extrapulmonar</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	89
Tabela 29 – Frequência de <b>cura por espécie/subespécie de MNT <u>pulmonar</u> como critérios de doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	89
Tabela 30 – Frequência de <b>cura por espécie/espécie de MNT <u>extrapulmonar</u> com critérios de doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	90
Tabela 31 – Frequência de <b>óbito</b> por <b>espécie/subespécie</b> de MNT <b>pulmonar e extrapulmonar com critérios de doença</b> , Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.....	91
Tabela 32 – Comparação das variáveis <b>clínicas</b> , de <b>imagem e desfecho clínico</b> entre <b>MAC e CMA</b> com acometimento <b>pulmonar</b> .....	92
Tabela 33 – Esquema de <b>tratamento</b> segundo <b>tipo</b> de MNT em casos <b>pulmonares curados</b>	94
Tabela 34 – Esquema de <b>tratamento</b> segundo <b>tipo</b> de MNT em casos <b>pulmonares óbitos</b> .....	95
Tabela 35 – Esquema de <b>tratamento</b> segundo <b>tipo</b> de MNT em casos <b>pulmonares outros desfechos</b> .....	96
Tabela 36 – Esquema de <b>tratamento</b> segundo <b>tipo</b> de MNT em casos <b>extrapulmonares curados</b> .....	97
Tabela 37 – Esquema de <b>tratamento</b> segundo <b>tipo</b> de MNT em casos <b>extrapulmonares óbitos</b> .....	98
Tabela 38 – Esquema de <b>tratamento</b> segundo <b>tipo</b> de MNT em casos <b>extrapulmonares outros desfechos</b> .....	98



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPA: Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

Am: Amica – Amicacina

Anti-TNF $\alpha$ : antagonistas do fator de necrose tumoral alfa

ATS/IDSA: American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (EUA)

Az: Azitro – Azitromicina

BA: Bahia

BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente

BMI: Body Mass Index

BTS: British Toracic Society

CAAE: Certificado de apresentação para Apreciação Ética

CDC Centers for Disease Control and Prevention (EUA)

CE: Ceará

CEPSH: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CF: Foundation: Cystic Fibrosis Foundation

CFTR: Condutância Transmembrana da Fibrose Cística

Cfz: Clofazimina

Cla: Claritro - Claritromicina

CMA Complexo Mycobacterium avium

COPD: Chronic Obstrutive Pulmonary Disease

Cpx: Cipro - Ciprofloxacina

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Ácido Desoxidorribonucleico

Dox: Doxicieli - Doxiciclina

DP: desvio-padrão

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

E: Etamb - Etambutol

EBSERH: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

Et: Etionamida

ES: Espírito Santo

EUA: Estados Unidos da América

FC: Fibrose Cística

FO: Ferida Operatória  
H: Isoniaz - Isoniazida  
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana  
HNR: Hospital Nereu Ramos  
HU: Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago  
ILTB: Infecção Latente por Tuberculose  
IMC: Índice de Massa Corporal  
Imp: Imipenem  
ITS Região interna transcrita entre os genes 16S rDNA e 23S rDNA  
LBA: Lavado Broncoalveolar  
LACEN: Laboratório Central  
Lfx: Levo - Levofloxacina  
M: *Mycobacterium*  
MAC: Complexo *Mycobacterium avium* (do inglês: *M. avim* complex)  
MCL: Micobactérias de crescimento lento  
MCR: Micobactérias de crescimento rápido  
Mfx: Moxi - Moxifloxacina  
MIC: Minimal inhibitory concentration  
MNT: Micobactéria Não Tuberculosa  
MOTT: Micobacteria other than tuberculosis  
Mpm: Mero - Meropenem  
MRC: Medical Research Council  
NTM: Non-tuberculous mycobacteria  
OMS: Organização Mundial da Saúde  
P25: percentil 25  
P75: percentil 75  
PA: Pará  
PCR: reação em cadeia da polimerase  
PR: Paraná  
PZA: Pirazinamida  
R: Rifamp - Rifampicina  
Rfb: Rifabutina  
RJ: Rio de Janeiro  
RNA: Ácido Ribonucleico

RO: Rondônia

RS: Rio Grande do Sul

S: Estrepto - Estreptomicina

SC: Santa Catarina

SITE-TB: Sistema de Tratamentos Especiais de Tuberculose

SMT/TMP: Sulfametoxazol-trimetoprima

SP: São Paulo

TARV: Terapia antirretroviral

TB: Tuberculose

TB-MDR: Tuberculose multirresistente (do inglês multidrug—resistant)

TB-XDR: Tuberculose extensivamente resistente (do inglês extensively drug-resistant)

TC: Tomografia computadorizada

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

Tgc: Tigeciclina

TRM-TB: Teste Rápido Molecular para Tuberculose

Trz: Terizidona

TSA - Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana

UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	15
1.2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	19
<b>1.2.1</b>	<b>Introdução/História .....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Mycobacterium .....</b>	<b>22</b>
<b>1.2.3</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>25</b>
1.2.3.1	<i>Mundo .....</i>	26
1.2.3.2	<i>Brasil .....</i>	29
<b>1.2.4</b>	<b>Fatores de risco .....</b>	<b>34</b>
<b>1.2.5</b>	<b>Quadro Clínico.....</b>	<b>38</b>
<b>1.2.6</b>	<b>Diagnóstico .....</b>	<b>39</b>
1.2.6.1	<i>Diagnóstico etiológico.....</i>	44
1.2.6.2	<i>Cultura.....</i>	45
1.2.6.3	<i>Identificação de MNT por análise fenotípica e genotípica .....</i>	46
1.2.6.4	<i>Método Molecular .....</i>	47
1.2.6.5	<i>Sondas Genéticas.....</i>	47
1.2.6.6	<i>PRA-hsp65 .....</i>	47
1.2.6.7	<i>Sequenciamento .....</i>	48
1.2.6.8	<i>Espectrofotometria de massa (MALDI-TOF MS) .....</i>	48
1.2.6.9	<i>Teste de Suscetibilidade.....</i>	49
<b>1.2.7</b>	<b>Imagem .....</b>	<b>50</b>
<b>1.2.8</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>54</b>
1.2.8.1	<i>Tratamento Cirúrgico em Doença pulmonar por MNT .....</i>	60
1.2.8.2	<i>Tratamento Cirúrgico em MNT Extrapulmonar .....</i>	60
<b>1.2.9</b>	<b>Prognóstico .....</b>	<b>61</b>
<b>1.2.10</b>	<b>Prevenção.....</b>	<b>61</b>

1.3	JUSTIFICATIVA .....	62
1.4	HIPÓTESE .....	63
1.5	OBJETIVOS .....	63
<b>1.5.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>63</b>
<b>1.5.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>63</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>64</b>
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	64
2.2	ASPECTOS ÉTICOS .....	64
2.3	PARTICIPANTES.....	64
<b>2.3.1</b>	<b>Critérios de inclusão .....</b>	<b>64</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Critérios de exclusão.....</b>	<b>65</b>
2.4	PROCEDIMENTOS.....	66
2.5	VARIÁVEIS.....	66
2.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	67
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
3.1	SELEÇÃO E ANALISE TOTAL DOS CASOS.....	70
3.2	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS .....	72
3.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	77
<b>3.3.1</b>	<b>Comorbidades e historia prévia de TB.....</b>	<b>77</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Tabagismo .....</b>	<b>79</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Sintomas .....</b>	<b>80</b>
<b>3.3.4</b>	<b>IMC .....</b>	<b>81</b>
3.4	MNTs MAIS FREQUENTES .....	82
3.5	TIPOS DE MNT QUANTO AO CRESCIMENTO .....	83
3.6	IMAGEM.....	86
3.7	DESFECHO.....	87
3.8	DESFECHO ESPÉCIES E LOCALIZAÇÃO .....	89

<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>99</b>
<b>5</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>115</b>
<b>5.1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>115</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>117</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>119</b>
	<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>141</b>
	<b>APÊNDICE B – Questionário para Coleta de Dados.....</b>	<b>144</b>
	<b>ANEXO 1 – Parecer consubstânciado do CEP .....</b>	<b>146</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

O termo “micobactéria não tuberculosa” (MNT) refere-se a membros do gênero *Mycobacterium* (*M.*) que não fazem parte do complexo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*), e *M. leprae* (FALKINHAM, 2003; TURENNE, 2019a). As MNTs são onipresentes no meio ambiente, chamadas também de ubíquas (termo que no dicionário tem o significado de: 1. Que está ou existe ao mesmo tempo em toda parte; onipresente. 2. Que se difundiu extensamente; geral, universal (IN: DICIO, 2022), sendo, portanto, encontradas em locais onde há água, solo e poeira, não apenas em ambiente natural, mas também presentes em ambientes modificados pelo homem e locais fabricados pela engenharia humana (como por exemplo tubulações de água). Esses organismos podem se adaptar formando biofilmes e podem ser aerossolizados porque são hidrofóbicos devido à presença da membrana externa rica em lipídios (THOMSON et al., 2013). A doença pulmonar por MNT é causada geralmente por inalação das partículas geradas por essa aerolização, e a doença extrapulmonar por disseminação do microorganismo ou inoculação em local específico (JEON, 2019).

Estas incluem espécies de crescimento lento (por exemplo, *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium avium*) e de crescimento rápido (por exemplo, *Mycobacterium abscessus* e *Mycobacterium fortuitum*) conforme resumidamente descrito na tabela 1.

As MNTs são consideradas patógenos não exclusivamente humanos que estão em expansão; a incidência e prevalência de infecções por MNT estão sendo relatadas na literatura mundial como em aumento, especialmente em países desenvolvidos com taxas decrescentes de incidência de infecção por *M. tuberculosis*. *Mycobacterium avium*, uma Micobactéria de Crescimento Lento (MCL), está associada a infecções do Complexo *Mycobacterium avium* (MAC) que podem causar doença pulmonar crônica, doença disseminada, bem como linfadenite (BUSATTO et al., 2019). *M. abscessus* é considerada uma das micobactérias mais resistentes a antibióticos e as infecções por essa micobactéria estão associadas a doenças pulmonares, especialmente Fibrose Cística (FC), além de feridas cutâneas traumáticas contaminadas, infecções pós-cirúrgicas de tecidos moles e infecções associadas à assistência à saúde. As manifestações clínicas das doenças dependem da interação da resposta imune do hospedeiro e da espécie micobacteriana específica (TO et al., 2020).

Estudos que usaram genotipagem mostraram que os isolados de MNT de pacientes são idênticos aos do ambiente, ou seja, da água do chuveiro, água da torneira e solo de jardinagem. É provável que os seres humanos sejam expostos às MNT em suas casas por meio de atividades simples e diárias, como beber água, tomar banho ou trabalhar com jardinagem (GEBERT et al., 2018). Além dos fatores ambientais, os fatores do hospedeiro desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença pulmonar por MNT, com alterações estruturais pulmonares, e imunodeficiências próprias ou adquiridas. Com o aumento do número de indivíduos com maior suscetibilidade à doença micobacteriana (por exemplo, imunossupressão e envelhecimento da população), é provável que a prevalência de doenças causadas por MNT continuem em ascensão. Esse aumento, aliado com a resistência a antimicrobianos de amplo espectro desses patógenos oportunistas, continuarão a criar dificuldades no controle e tratamento destas doenças (RIVERO-LEZCANO; GONZÁLEZ-CORTÉS; MIRSAEIDI, 2019).

Está sendo cada vez mais frequente o isolamento de MNT em amostras clínicas, quando solicitada na investigação de um quadro clínico infeccioso ou não, a pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e cultura do material estudado. Tais organismos são tipicamente ambientais e pouco patogênicos para humanos na maioria das vezes, mas podem ser responsáveis por doenças oportunistas em indivíduos que apresentam condições predisponentes (KUMAR; LOEBINGER, 2022). As MNT são responsáveis por infecções pulmonares na sua maioria, embora a relevância das micobacterioses envolvendo outras partes do corpo esteja aumentando. O risco de infecções disseminadas que ocorrem em pacientes imunocomprometidos é bem conhecido, mas também podem acontecer de forma mais localizada, como por exemplo em linfonodos, pele e tecidos subcutâneos, bem como ossos e articulações, que também são alvos importantes da infecção por MNT. As infecções por MNT são uma importante causa de morbidade e mortalidade, muitas vezes sob a forma de doença pulmonar progressiva (FENG et al., 2020).

O cenário de uma infecção por MNT acontece geralmente em pacientes ambulatoriais ou internados onde se investiga uma infecção de difícil diagnóstico etiológico, ou falha em um tratamento instituído para tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, ou em infecção onde se acha BAAR em um espécime biológico, nesse momento deve se fazer o diagnóstico diferencial de micobacteriose “atípica”.

No mundo a TB ainda é uma doença com alta prevalência permanecendo como um desafio à saúde pública. Estima-se que, em 2020, a TB tenha acometido cerca de 9,9 milhões



de pessoas no mundo, sendo responsável por 1,3 milhão de óbitos entre pessoas sem a infecção pelo HIV. Até 2019, a doença era a primeira causa de óbito por um único agente infeccioso, tendo sido, desde 2020, ultrapassada por SARS-CoV-2, o vírus causador da covid-19 (WHO, 2022). No Brasil, em 2021, foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100 mil habitantes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Em 2020, o Brasil, junto com outros 15 países, foi responsável por 93% da redução das notificações da TB no mundo. Essa variação negativa pode ser justificada pelos impactos causados pela pandemia de covid-19 nos serviços e sistemas de saúde (WHO, 2021). O número de óbitos registrados no Brasil em 2020 foi de 4.543, o que corresponde a um coeficiente de mortalidade de 2,1 óbitos por 100 mil habitantes e segue a tendência dos últimos anos da série histórica de análise de óbitos por TB no país. A emergência da pandemia de covid-19 culminou na reorganização de ações, serviços e sistemas de saúde em todo o mundo, o que, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), reverteu anos de progresso no controle da TB (WHO, 2022).

Estimativas em relação à prevalência global da infecção latente por tuberculose (ILTb), endossada pela OMS, demonstram uma taxa de 23%, o que representa cerca de 1,7 bilhões de pessoas infectadas no mundo (HOUBEN; DODD, 2016) (COHEN et al., 2019). O Brasil é um dos 30 países de alta carga para TB e da infecção TB-HIV, considerados prioritários para o controle da doença pela OMS (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). No entanto, o Brasil não apresenta uma epidemia generalizada, e sim concentrada em algumas populações de maior vulnerabilidade. Entre elas, destacam-se a população indígena, as pessoas privadas de liberdade, em situação de rua, em situação de pobreza, em aglomerados, e vivendo com HIV (SAÚDE, 2019). Santa Catarina teve número de casos novos de TB em 2021 de 1516 casos com coeficiente de incidência 20,6 casos por 100 mil habitantes, número melhor que o Brasil que tem coeficiente de incidência de 32 casos por 100 mil habitantes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Dentre esses casos de TB há que se ficar atento para o diagnóstico de micobacteriose atípica já no início do quadro para se evitar tratamento inadequado evitando resistência e progressão de doença que não é TB.

As infecções por MNT e muitos aspectos desta doença são difíceis de entender. Cria-se um ambiente de dúvidas que instiga o médico e o paciente, desafiando explicações fáceis e requerendo informações detalhadas para construir um contexto adequado para sua interpretação e compreensão. Muitos aspectos da doença por MNT não dispõem ainda de recomendações rigorosas ou robustas baseadas em evidências. O necessário acúmulo de

informações para atingir esse objetivo simplesmente ainda não está disponível de acordo com Griffith 2019 (GRIFFITH, 2019a). Na ausência de uma base melhor de evidências, o acúmulo de experiências por meio da “opinião de especialistas”, reflete essa realidade. Os médicos que enfrentam difíceis decisões de gestão de MNT ainda precisam de auxílio e até mesmo a orientação imperfeita dessa “opinião de especialistas”, o que justifica este trabalho, não se abstendo de opinar e informar o que se assiste no dia a dia no ambulatório de micobacteriose atípica do Hospital Nereu Ramos (HNR) que existe há mais de 10 anos em Santa Catarina (SC).

## 1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.2.1 Introdução/História

As MNT já foram chamadas por uma variedade de nomes, incluindo: micobactérias anônimas, atípicas, oportunistas, ambientais e micobactérias outras que TB (do inglês, *Mycobacteria Other Than Tuberculosis – MOTT*) (FORBES et al., 2018a). Por muitos anos, a classificação de Runyon de *Mycobacterium* foi utilizada em laboratórios clínicos para fornecer de maneira conveniente uma forma de diferenciar as MNT com base na taxa de crescimento do organismo da subcultura e produção de pigmentos (RUNYON, 1959b).

Com o crescente uso de meios de identificação molecular e outros meios bioquímicos não tradicionais de identificação, este sistema de classificação não é mais utilizado universalmente e tem limitações; entretanto, o método de identificação microbiológica e diferenciação das MNT entre aquelas que têm crescimento lento (que necessitam de mais de 7 dias para produzir colônias em meio sólido de inoculado diluído em condições ideais) e as que crescem rapidamente (produzindo colônias em meios sólidos em tempo menor ou igual a 7 dias quando subcultivadas em meio apropriado), embora trabalhoso e com limitações importantes conforme relatado anteriormente, ainda permanece útil (FORBES et al., 2018b).

As MNT consistem em espécies com características distintas das espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A identificação de espécies de MNT expandiu-se de forma quase explosiva com a ampla utilização do sequenciamento do gene 16S rRNA, um gene que se acredita ser altamente preservado dentro das espécies de MNT e bactérias em geral, mas que possibilita a diferenciação entre espécies diferentes (GRIFFITH DE, BROWN-ELLIOT BA, BENWILL JL, 2015). Utilizando esta e outras técnicas moleculares, o número de espécies reconhecidas continua a expandir-se e cresceu para aproximadamente 200 tipos já descritos (EUZÉBY, 1997; PARTE et al., 2020).

Há mais de quarenta anos, o Dr. Emanuel Wolinsky com a publicação de uma revisão na *American Review of Respiratory Disease*, intitulada “Micobactérias não tuberculosas e doenças associadas”, em 1979, deu início a uma série de publicações que revisam, reconhecem e dão valor a doenças causadas por MNT (WOLINSKY, 1979), junto com publicações da década de 1980 que reconhecem o MAC como doença oportunista em pacientes com HIV, quando esta doença ainda não tinha tratamento específico (HAWKINS et al., 1986; HORSBURGH; SELIK, 1989). Tal publicação histórica de Wolinsky, que faz uma

retrospectiva de publicações médicas, com alguns marcos importantes na história do conhecimento das MNTs, destaca artigos de 1925 que já tentavam classificar e diferenciar as micobactérias (WILSON, 1925), regressando a relatos de achados de BAAR não tuberculoso que datam de 1885, quando Alvarez e Tavel (ALVAREZ, 1985), decreveram o bacilo esmegma, e relato de 1900 de um BAAR de rápido crescimento (provável *Mycobacterium fortuitum*) em cripta tonsilar e do escarro de outro paciente (MARZINOWSKI, 1900). Essas espécies de MNT foram sendo identificadas utilizando técnicas com características fenotípicas e bioquímicas, incluindo morfologia da colônia e padrões de metabolismo de nutrientes e um sistema de classificação de MNT inicial amplamente adotado com base nessa abordagem que posteriormente foi rotulada de forma epônima como sistema de classificação Runyon em homenagem ao seu criador Dr. Ernest H. Runyon (RUNYON, 1959a, 1970).

Três outras publicações depois do artigo inicial de Wollinsky em 1980, foram patrocinadas pela American Thoracic Society (ATS), uma em 1990 (WALLACE JR, 1990), outra em 1997 (WALLACE et al., 1997), e a de 2007 que é a mais citada até hoje entre todas as publicações sobre MNT, e que traz os critérios de diagnóstico de doença pulmonar que orientam todos os estudos clínicos sobre MNT (GRIFFITH et al., 2007a). Esses documentos resumiam o conhecimento contemporâneo sobre MNT com recomendações para o tratamento de MNT específicas.

Mais atualmente temos publicação semelhante da *British Thoracic Society* (BTS) publicada 2017 (HAWORTH et al., 2017), a qual orienta que os profissionais de saúde usem seu julgamento clínico, conhecimento e experiência para decidir se é apropriado aplicar as recomendações para tratamento de pacientes com os achados de micobacteriose, alertando que as recomendações citadas nesse guia podem não ser apropriadas para todas as situações e orientam que as condutas sugeridas no guia não se sobrepõem à responsabilidade dos profissionais de saúde em tomar decisões adequadas às circunstâncias de cada paciente, em consulta com o paciente e/ou seu responsável ou cuidador.

Nova publicação em forma de diretriz que se concentra na doença pulmonar em adultos (sem Fibrose Cística ou infecção pelo HIV) causada pelos patógenos mais comuns de MNT, como o *Mycobacterium avium* complexo (MAC), *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium xenopi* entre as MNT de crescimento lento e *Mycobacterium abscessus* entre as MNT de crescimento rápido foi publicada em 2020 (DALEY et al., 2020). Um painel de especialistas foi cuidadosamente selecionado pelas principais sociedades internacionais de medicina respiratória e doenças infecciosas American Thoracic Society (ATS), European

Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) e Infectious Diseases Society of America (IDSA) e incluiu especialistas em pneumologia, doenças infecciosas e microbiologia clínica, medicina laboratorial e defesa do paciente. Revisões sistemáticas foram conduzidas e recomendações foram baseadas em evidências sobre o tratamento atualizado da doença pulmonar por MNT (DALEY et al., 2020). Lembrando que nenhum paciente deste trabalho retrospectivo que foi realizado aqui em SC, pôde contar com as recomendações feitas por este documento, todos iniciaram tratamento antes de 2018.

A grande quantidade de espécies recém descritas nas últimas décadas é em parte consequência da disponibilidade e aumento da confiabilidade de novos métodos de sequenciamento de DNA que podem diferenciar até espécies intimamente relacionadas e, em parte, a consequência de uma maior frequência de isolamento de micobactérias (FORBES et al., 2018b). Os novos métodos de diagnóstico laboratorial molecular mudaram nossa visão e entendimento das espécies de MNT e das doenças causadas por esses agentes. O problema que vemos aqui em SC, que deve se repetir em outros estados do Brasil, e outras regiões do mundo, é que os avanços ultrapassam a capacidade de implementação destas técnicas moleculares, e realizar a identificação e os testes de sensibilidade necessários para que os médicos possam fazer o diagnóstico correto e fazer a proposta terapêutica adequada.

Uma nova diretriz para manejo clínico foi lançada este ano (2022) a fim de fornecer recomendações baseadas em evidências para o tratamento de espécies menos comuns de MNTs em pacientes adultos sem FC ou infecção por HIV (LANGE et al., 2022). Os autores realizaram pesquisas sistemáticas na literatura para fornecer orientações de manejo para doenças pulmonares causadas por sete organismos adicionais: *Mycobacterium chelonae*, *M. fortuitum*, *M. genavense*, *M. goodii*, *Mycobacterium malmoense*, *M. simiae* e *M. szulgai* (LANGE et al., 2022). As doenças causadas por essas espécies são pouco frequentes, mas mesmo assim se percebe o surgimento de alguns casos em SC, e na coorte retrospectiva avaliada, não contávamos ainda com apoio do conhecimento de material como este. Mesmo assim a evidência da literatura científica para recomendações de tratamento para doenças pulmonares causadas por outras espécies de MNT ainda é de qualidade muito baixa, baseada na avaliação de relatos e série de casos e opinião de especialistas.

### 1.2.2. Gênero *Mycobacterium*

O gênero *Mycobacterium* foi nomeado pela primeira vez em 1896 por Lehmann e Neumann, com base principalmente nas características do tipo *Mycobacterium tuberculosis* (LEHMANN; NEUMANN, 1896). As micobactérias pertencem ao filo Actinobacteria, que se caracteriza pelo crescimento em filamentos ramificados e alto teor de guanina e citosina. Em torno de 200 espécies de micobactérias já foram identificadas com diversos estilos de vida e um alto grau de diversidade morfológica, bioquímica e fisiológica, são aeróbicos ou microaerofílicos, com taxas de crescimento ótimos entre 25 e 50°C, dependendo da espécies (TORTOLI et al., 2017, 2019). São gram-positivos aeróbicos, não formadores de esporos, imóveis, bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) com algumas espécies ligeiramente curvadas ou exibindo alguma ramificação e todos contêm ácido micólico em sua parede celular (GUPTA; LO; SON, 2018).

Noventa e cinco por cento das micobactérias são bactérias ambientais que podem ser encontradas na água, no solo e no ar, enquanto apenas algumas espécies causam doenças em animais e/ou humanos (FALKINHAM, 2021). **Micobactérias patogênicas** causam doenças pulmonares e extrapulmonares que podem afetar todos os órgãos. As **micobactérias patogênicas verdadeiras** consistem em dois grupos principais: o complexo *Mycobacterium tuberculosis* (compreendendo *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. mungi*, *M. orygis*, *M. pinnipedii* e *M. surricatae*), responsável por doenças pulmonares e TB extrapulmonar e *M. leprae*, que causa a hanseníase. (HALSTROM; PRICE; THOMSON, 2015).

Outras infecções são causadas por **micobactérias patogênicas verdadeiras ou oportunistas**, designadas como MNT, que podem causar infecções semelhantes às causadas por *M. tuberculosis*. Algumas espécies de MNT são patógenos oportunistas em animais e humanos, em particular espécies pertencentes ao complexo *M. avium* (MAC), que compreende *M. avium*, *M. intracellulare* e *M. chimaera*, e o complexo *M. chelonae-abscessus*, que é composto por *M. chelonae*, *M. abscessus subsp. abscessus*, *M. abscessus subsp. bolletii* e *M. abscessus subsp. massiliense*. Outras duas espécies estritamente patogênicas são o *M. marinum* e *M. ulcerans*, que causam principalmente infecções da pele e das mucosas. Comparativamente, outras espécies de MNT, como por exemplo *M. smegmatis* e *M. goodii*, são considerados **saprófitos e não patogênicos** (FORBES et al., 2018a; GRIFFITH et al., 2007a) (Tabela 1).

Tabela 1 – Tipos de MNT segundo tipo de crescimento e patogenicidade

<b>Micobacteria Não Tuberculosa</b>		
<b>Micobactérias de Crescimento Rápido</b>		<b>Micobactérias de Crescimento Lento</b>
<i>M. chelonae-abscessus complex</i> • <i>M. abscessus subsp. abscessus</i> • <i>M. abscessus subsp. bolletii</i> • <i>M. abscessus subsp. massiliense</i> • <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i>	<i>M. marinum</i> <i>M. ulcerans</i>	<i>M. tuberculosis complex</i> <i>M. leprae</i>
	<i>M. smegmatis</i> <i>M. vaccae</i>	<i>M. avium complex</i> • <i>M. avium</i> • <i>M. intracellulare</i> • <i>M. chimaera</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. simiae</i> <i>M. terrae complex</i> <i>M. gordonae</i>

Patógenos verdadeiros
Oportunistas
Saprófitas

Fonte: Modificado de (JOHANSEN; HERRMANN; KREMER, 2020)

A classificação de Runyon permite agrupar micobactérias de acordo com critérios fenotípicos como pigmentação e tempo de crescimento das colônias (RUNYON, 1959b), este último permite distinguir entre micobactérias de crescimento rápido (MCR), que formam colônias visíveis em meio de cultura em menos de 7 dias, e micobactéria de crescimento lento (MCL), que formam colônias visíveis em meio de cultura somente após 7 dias, podendo demorar até 12 semanas para definição. A maioria das micobactérias patogênicas pertence ao MCL. (JOHANSEN; HERRMANN; KREMER, 2020). Semelhanças de sequências de genes dentro do gênero (>94,3% para o gene 16S rRNA) e reconstruções filogenéticas robustas usando sequências concatenadas de genes de manutenção confirmaram a divisão natural segundo seu crescimento e também demonstraram que todas as MCL pertencem a um único ramo evolutivo que emergiu das MCR (FORBES et al., 2018a).

A classificação micobacteriana permanece altamente dinâmica e está em constante evolução, devido a avanços tecnológicos recentes, como o sequenciamento de isolados de alto rendimento utilizados para identificação das espécies, esse desenvolvimento provou ser crucial para a classificação de micobactérias patogênicas emergentes, cuja identificação permaneceu obscura por várias décadas (PENNINGTON et al., 2021).

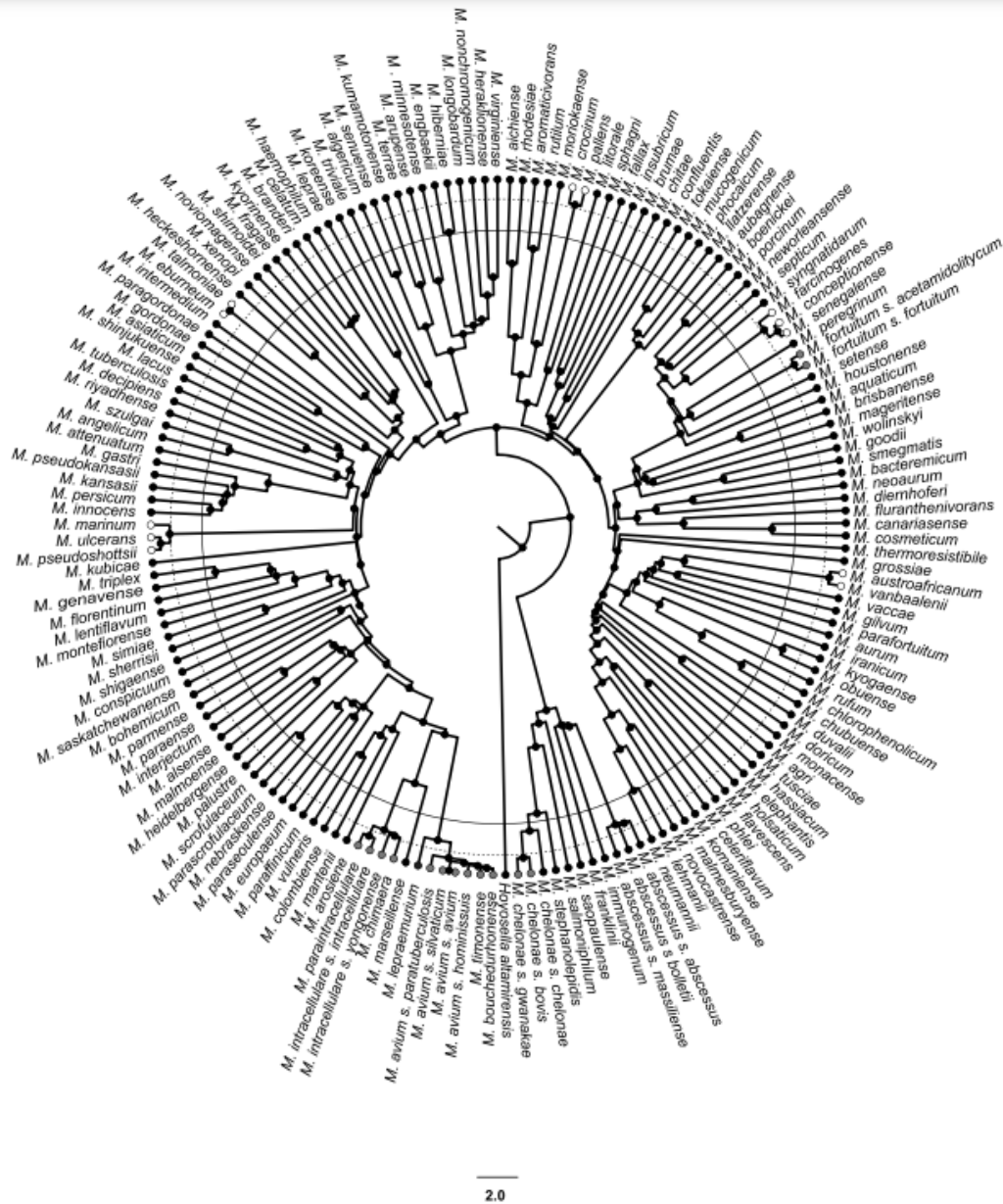
Nos últimos anos, a definição do gênero *Mycobacterium* tem sido debatida devido à proposta de divisão deste gênero em cinco novos gêneros (*Mycolicibacterium*, *Mycolicibacter*, *Mycolicibacillus*, *Mycobacteroides* e um *Mycobacterium* corrigido), que possuem cinco clados: “*Tuberculose-Simiae*”, “*Fortuitum-Vaccae*”, “*Terrae*”, “*Triviale*”, “*Abscessus-Cheloniae*”. (GUPTA; LO; SON, 2018)(OREN; GARRITY, 2019).

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

Conforme orientado no manual do Ministério da Saúde do Brasil, apesar de a nova nomenclatura ter sido oficialmente validada, manteremos o termo *Mycobacterium* em referência ao gênero a que pertencem todas as espécies mencionadas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Uma vez que este grupo de espécies contém muitos patógenos obrigatórios e oportunistas importantes, é importante que qualquer renomeação de espécies não cause confusão no tratamento clínico (CHIN et al., 2020; MEEHAN et al., 2021)



Figura 1 – Árvore filogenética do gênero *Mycobacterium*.



Fonte: Adaptado de TORTOLI e colaboradores, 2019, árvore filogenética do gênero *Mycobacterium* construído usando o algoritmo UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean). Pontos pretos, espécies/subespécies confirmadas; pontos cinzas, subespécies sinônimas; pontos brancos, espécies sinônimas.

### 1.2.3 Epidemiologia

A incidência de infecções por MNT tem aumentado em todo o mundo, esta é uma afirmação descrita em todo artigo que trata sobre esta doença nas últimas 5 décadas (AKSAMIT; PHILLEY; GRIFFITH, 2014; GRIFFITH et al., 2007b; LANGE et al., 2022; O'BRIEN; GEITER; SNIDER, 1987).

O dados epidemiológicos das infecções pulmonares por MNT tem sido um desafio para serem acompanhados como é feito com a TB, devido a alguns fatores:

- a. Na maioria dos países, não é obrigatório a notificação dessas infecções.
- b. A diferenciação entre colonização e doença é, muitas vezes difícil.
- c. Os testes de diagnóstico nem sempre estão disponíveis em todas as instituições.
- d. O acompanhamento dos casos nem sempre é realizado, os tratamentos são longos, e muitas vezes um achado de MNT no escarro ou amostra clínica não significa que a pessoa está doente, ou que um escarro corresponda a um paciente.

#### *1.2.3.1 Mundo*

O aumento da incidência de infecção por MNT relatado em diversas partes do mundo nas últimas décadas provavelmente se deve à combinação da atenção crescente no diagnóstico, melhora das técnicas de identificação, cultura e moleculares para o achado de MNT, aumento da prevalência de doenças pulmonares crônicas e de doenças que resultam em imunossupressão e envelhecimento da população (GOPALASWAMY et al., 2020).

Uma revisão sistemática do Medline entre 1946 e 2014 mostrou um declínio de 81% nas taxas de incidência de TB com um aumento simultâneo de 94% nas infecções causadas por MNT. A prevalência de infecções por MNT aumentou em relação às infecções causadas por TB devido aos rigorosos programas de prevenção e controle em países ocidentais, como EUA e Canadá, e países europeus (BRODE; DALEY; MARRAS, 2014).

Explicações para o aumento nos índices de MNT podem estar relacionadas a mudanças no hospedeiro, mudanças no patógeno ou mudanças na interação entre hospedeiro e patógeno. Em primeiro lugar, as mudanças no hospedeiro, contribuem e muito com o surgimento de doenças causadas por MNT, pois com o envelhecimento da população, acontece também o aumento de pessoas vivendo com doenças pulmonares estruturais, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), deficiência imunológica causadas por doenças como infecção por HIV, neoplasias, diabetes mellitus e doença renal crônica. No entanto, o envelhecimento e o aumento das condições predisponentes não parecem explicar totalmente o aumento no número de casos e seus relatos (RIVERO-LEZCANO; GONZÁLEZ-CORTÉS; MIRSAEIDI, 2019). Em segundo lugar, as alterações do patógeno ao longo do tempo, como o aumento da virulência, também podem contribuir para o aumento das taxas de infecção por MNT. Demonstrou-se que os isolados de MNT de pacientes variam amplamente em virulência (CLAEYS; ROBINSON, 2018). Terceiro, interações entre hospedeiro e patógeno

que podem incluir um aumento na exposição do hospedeiro ao patógeno mais comumente encontrado no ambiente, por exemplo o aerossol de água canalizada ou exposição a ambientes com poeiras que podem ser inaladas contaminadas com MNT. (BRODE; DALEY; MARRAS, 2014; FALKINHAM, 2021)

Há um desconhecimento significativo sobre a distribuição geográfica das MNT no mundo. Hoefsloot e colaboradores., em 2013 descreveram a distribuição de espécies de MNT, através de números de amostras pulmonares do ano de 2008 de 30 países em seis continentes, com 91 espécies diferentes de NTM isoladas. As bactérias do MAC predominaram na maioria dos países, seguidas por *M. gordonae* e *M. xenopi*. Foram observadas diferenças importantes na distribuição geográfica das espécies de MAC, bem como *M. xenopi*, *M. kansasii* e MCR. Este estudo demonstra que a distribuição de espécies entre isolados de MNT de amostras pulmonares no ano de 2008 diferiu por continente e por país. Dentro desses continentes a contribuição relativa do MAC foi maior na Austrália (71,1%), seguida pela Ásia (53,8%), América do Norte (52,0%), África do Sul (50,5%), Europa (36,9%) e América do Sul (31,3%) (HOEFSLOOT et al., 2013). Na Europa, *M. gordonae* é mais prevalente na Alemanha, enquanto *M. xenopi* é predominante na Hungria. MCRs como *M. fortuitum* e *M. abscessus*, são as principais espécies associadas a doenças pulmonares na Ásia, particularmente em Taiwan, Coreia do Sul, Arábia Saudita, Índia, Cingapura e Malásia (LIM et al., 2018; UMRAO et al., 2016).

Essas diferenças na distribuição das espécies podem determinar, em parte, a frequência e as manifestações da doença pulmonar por MNT em cada localização geográfica e sinaliza para que estudos futuros devam abordar nichos ambientais específicos da espécie como causa de diferenças nos padrões de isolamento em todo o mundo (HOEFSLOOT et al., 2013).

Nas últimas cinco décadas, a incidência de isolamento de MNT em laboratório e relacionadas a doenças pulmonares vem aumentando, ultrapassando a da TB em algumas áreas. O rápido aumento da incidência de infecção por MNT em todo o mundo nos últimos anos, provavelmente se deve à combinação de conhecimento crescente sobre manifestações clínicas da doença causada por MNT, melhoria das técnicas para detecção, envelhecimento da população e aumento da prevalência de doenças pulmonares crônicas e de doenças que resultam em imunossupressão (DALEY et al., 2020; HAWORTH et al., 2017; RATNATUNGA et al., 2020). Além disso, alguns autores sugerem que o declínio da incidência da TB diminuiu a imunidade protetora antimicrobacteriana cruzada associada à

infecção por *M. tuberculosis*, o que promoveu um aumento da incidência de infecção por MNT, especialmente em países desenvolvidos. A infecção por MNT não é uma doença de notificação compulsória na maioria dos países, inclusive no Brasil, portanto os dados epidemiológicos não são precisos. Estas bactérias são encontradas no meio ambiente no solo, na água, em animais domésticos e selvagens, leite e comida (HALSTROM; PRICE; THOMSON, 2015; MALEKI et al., 2017), e a infecção ocorre na maioria das vezes através de exposição a aerossóis, inoculação ou ingestão, mas fatores que influenciam a transmissão do meio ambiente para humanos são na maioria ainda desconhecidos (GRIFFITH et al., 2007b).

Em todo o mundo, as MNT têm sido cada vez mais identificadas como agentes causadores de doença pulmonar (WASSILEW et al., 2016), com altas taxas de incidência e prevalência, incluindo todas as regiões dos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência anual aumentou significativamente de 20 casos/100.000 habitantes em 1997 para 47 casos/100.000 habitantes em 2007, ou seja, 8,2% por ano (ADJEMIAN et al., 2012). No Canadá a prevalência de isolamento de MNT foi de 19 por 100.000 habitantes em 2007 – um aumento de observações anteriores relatadas para Ontário - correspondendo a um aumento anual médio de 8,5% de 1997 a 2007 (AL HOUQANI et al., 2011).

Em estudo da Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte, abrangendo de 2007 a 2012, os autores relatam um aumento na incidência global de MNT durante o período do estudo de 4,8 por 100.000 para 6,3 por 100.000,  $p < 0,001$  (SHAH et al., 2016).

Na Ásia os dados epidemiológicos da doença pulmonar por MNT apresentam também um aumento, sendo um continente que inclui muitos países com alta prevalência de TB (SIMONS, 2011). No Japão, a incidência de doença pulmonar por MNT excede a da TB com incidência de 14,7/100.000 pessoas. É considerado um país com uma alta carga de MNT, com uma taxa de prevalência estimada em mais de 100/100.000 pessoas (FURUUCHI et al., 2019).

O MAC é a espécie mais prevalente nos países asiáticos, e a proporção de *M. intracellulare* no MAC, as vezes, é relatada como superior à do *M. avium* (NAMKOONG et al., 2016). Considerando que a Ásia está em rápido crescimento e que tem uma população que está envelhecendo, estima-se que apresentará uma incidência decrescente de TB e uma prevalência crescente de MNT nas próximas décadas (TAN et al., 2021).

Na Coreia do Sul, um estudo mostrou um aumento da prevalência em mais de 5 vezes, de 6.7 casos/100,000 habitantes em 2007 para 39.6 casos/100,000 habitantes in 2016 (LEE et al., 2019).

Em Queensland, Austrália, todos os casos de infecção por micobactérias (TB e MNT) são notificáveis sob uma legislação de saúde pública específica. Este processo surgiu originalmente para evitar que os casos de MNT fossem confundidos com a notificação de casos de TB, mas facilitou a conscientização sobre a incidência crescente e a mudança na epidemiologia das MNT (THOMSON; DONNAN; KONSTANTINOS, 2017). Inicialmente, não sendo uma prioridade de saúde pública, o processo de notificação facilitou a pesquisa que levou a uma avaliação das questões de saúde pública e de saúde ambiental associadas a esses patógenos, e mostrou um aumento na incidência, evoluindo de cerca de 17 casos/100.000 em 2012 para 25,9 casos por 100.000 habitantes em 2015, uma evolução de 17% por ano (THOMSON; DONNAN; KONSTANTINOS, 2017).

Muitos países africanos são conhecidos por altas taxas de TB e infecção pelo HIV. O crescente problema da TB multirresistente (TB-MDR) e extensivamente resistente (XDR) levou ao aumento do interesse na identificação precisa de isolados e ao efeito da confusão de MNT no diagnóstico de TB (BOTHAN; GEY VAN PITTIUS; VAN HELDEN, 2013).

As informações sobre a epidemiologia das MNT na África ficam aquém das dos países desenvolvidos, mas com colaborações de outros países, a importância da MNT na confusão do diagnóstico de TB é estudada e mostra que as taxas de MNT em suspeitos de TB na África representam geralmente entre 5% e 15%. A grande variabilidade nos estudos relatados (0,2% –78%) é provavelmente devido às taxas de coinfeção por HIV, distribuição geográfica e frequência de MNT no ambiente e métodos laboratoriais de cultura e identificação (ALIYU et al., 2013; CHANDA-KAPATA et al., 2015).

Uma exceção que encontramos no mundo, em relação ao aumento de casos em sua população, é a Dinamarca, com uma análise de 25 anos (um quarto de década) mostrando estabilidade da incidência nesse período. Talvez tenhamos mais locais com esta estabilidade nos casos, mas faltam estudos para comprovar. (HERMANSEN et al., 2017)

### *1.2.3.2 Brasil*

No Brasil e no mundo, temos estudos que tentam avaliar a evolução das MNT ao longo de um período e região. Alguns se baseiam apenas em amostras laboratoriais (ALVES BENSI; PANUNTO; RAMOS, 2013), outros relatam os achados de amostras em laboratórios de referência com algum tipo de descrição clínica dos casos como idade, sexo, condição clínica (MARIA; BARRETO; DIAS CAMPOS, 2000), existem também estudos com descrição de casos com manifestação (pulmonares ou extrapulmonares) das MNTs com

acompanhamento descrição de tratamentos e desfechos (DA COSTA et al., 2013), alguns com casos que acometem apenas o pulmão (CARNEIRO et al., 2018b), outros extrapulmonares (LEÃO et al., 2010). E existem também estudos que avaliam espécies específicas, acometendo localizações predefinidas, por exemplo analisando apenas os casos de *M. kansasii* em uma região acometendo apenas o pulmão (GOLDENBERG et al., 2020). Descrevemos na **Figura 2** apenas os estudos de maior relevância já publicados, sobre análises de casos clínicos pulmonares para que se observe como ainda é pouco estudado a epidemiologia da MNT no Brasil.

Na região norte temos a descrição de 117 casos, em apenas 02 estados Pará (PA) e Rondônia (RO), (DA COSTA et al., 2013; DE LIMA et al., 2013; MONTEIRO et al., 2018a). Na região nordeste são relatados 61 casos, Ceará (CE) e Bahia (BA) (MATOS et al., 2004; MOTA et al., 2020). No Sul, temos o relato de 100 pacientes no estado do Rio Grande do Sul (RS) (CARNEIRO et al., 2018b). E no Sudeste, a descrição de 262 casos nos estados do Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo (SP). Na região Centro-Oeste não encontramos nenhum estudo com descrição de quadro clínico, imagem e desfechos. Se somarmos todos os casos descritos nestes 09 estudos que estão esquematizados no mapa do Brasil na Figura 2 observamos que são apenas 540 casos, ao longo de 30 anos.

O estudo com maior quantidade de casos (174) e com um período de tempo maior, (18 anos) mostra a predominância de *M. kansasii* (33,9%), seguido de MAC (30,4%) e *M. abscessus* (13,2%), com desfechos de cura de 71,4%, 57,8% e 25% respectivamente (DE MELLO et al., 2013). Carneiro et al, e Puga et al., que são os dois outros estudos com maior quantidade de pacientes 100 e 49 respectivamente, mostram já um predomínio de MAC (35%) e *M. intracellulare* e *avium* (73,4%), identificando como mais frequentes o MCL, com desfechos de cura do MAC em 60,7% no RS, e 56,7% dos tratados em SP (CARNEIRO et al., 2018b; PUGA et al., 2018).

Não podemos aqui esquecer de relatar a importância do Sistema de Informação de Tratamento Especiais da Tuberculose (Site-TB), que é a principal ferramenta responsável pela vigilância dos casos com indicação de esquema especial de TB no Brasil, utilizada para notificar também os casos de MNT pulmonar. Esse é um sistema online, complementar ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), já que todos os indivíduos devem ser notificados no Sinan ao confirmar o diagnóstico de tuberculose, independentemente do tipo de tratamento a ser utilizado.

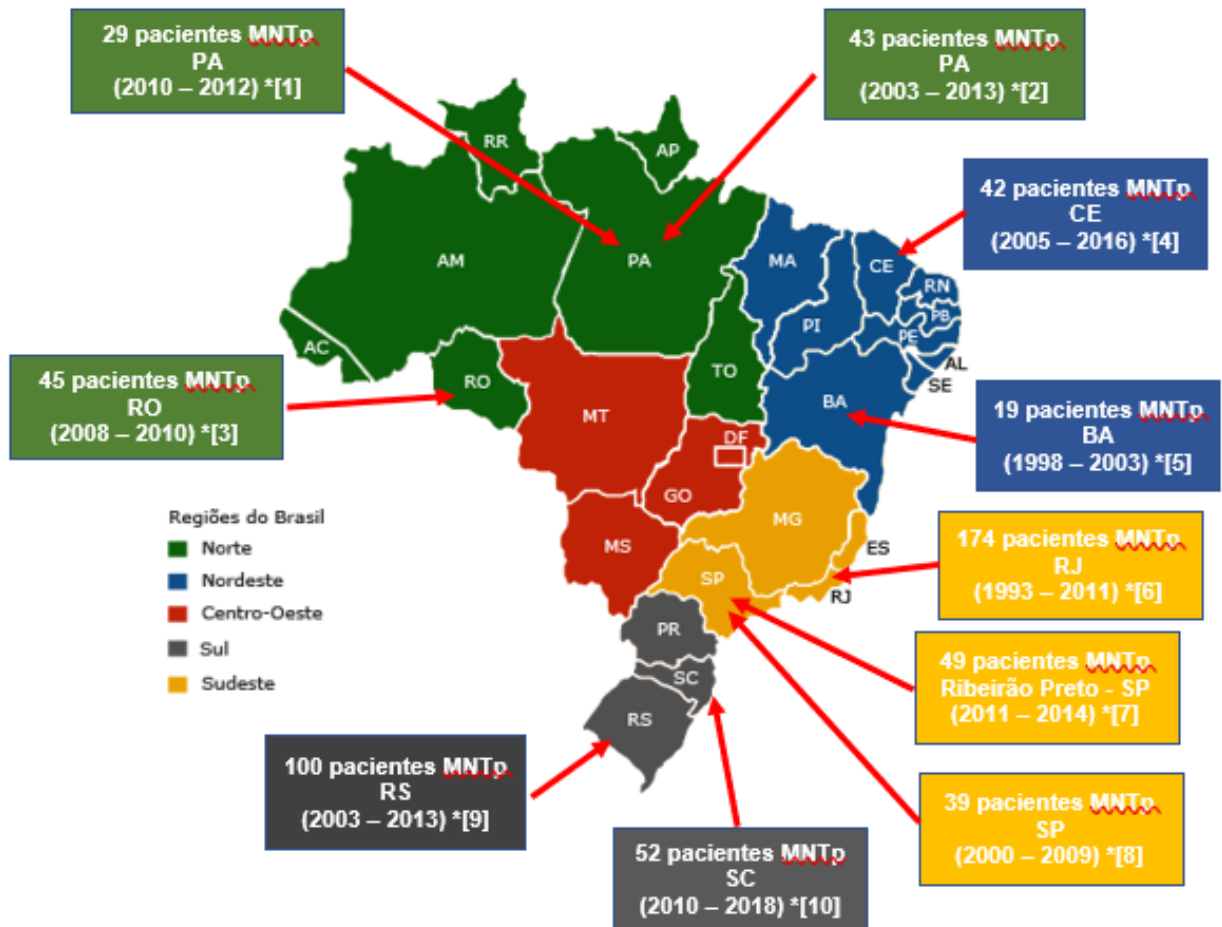
O Site-TB permite notificar, solicitar medicamentos, acompanhar e encerrar os casos com indicação de esquema especial. Além da gestão de casos, o Site-TB se propõe a realizar a gestão de medicamentos, possibilitando a realização de dispensação, solicitação, recebimento, transferências e controle de estoque.

Todas as pessoas em tratamentos especiais de tuberculose deverão ser acompanhadas nas unidades de referência (secundárias ou terciárias) para o tratamento da doença. O Site-TB também possibilita a notificação e acompanhamento de casos de micobacteriose não tuberculosa (MNT) identificadas a partir do diagnóstico diferencial da tuberculose.

As coordenações dos programas de controle da tuberculose (nacional, estaduais e municipais) e profissionais de laboratório poderão realizar a vigilância dos casos por meio do sistema, utilizando os módulos “casos” e “gerenciamento”.

Para acessar o sistema, é necessário estar cadastrado, e realizar o login com nome de usuário e senhas próprias. O acesso ao Site-TB é concedido pelas Coordenações Estaduais de Controle da Tuberculose e pela Coordenação-geral de Vigilância das Doenças Respiratórias de Condições Crônicas do Ministério da Saúde.

Figura 2 – Estudos que mostram MNT em isolados de pacientes com doença pulmonar cumprindo critérios da ATS/IDSA no Brasil



Fonte: Autor, com base nos artigos abaixo  
MNTp: Micobacterioa Não Tuberculosa pulmonar.

\*1 Fusco da Costa AR, e colaboradores. (2013) PLoS Negl Trop Dis 7(7): e2340; (DA COSTA et al., 2013)

\*2 Monteiro JTC, e colaboradores. J Bras Pneumol. 2018;44(2):93-98 (MONTEIRO et al., 2018b)

\*3 Mendes de Lima e colaboradores, Mem Inst Oswaldo Cruz 2013; vol 108 (4): 457-462; (DE LIMA et al., 2013)

\*4 Mota e colaboradores, ijmyco 2020; vol 09 (1):83-90; (MOTA et al., 2020)

\*5 Matos e colaboradores BJID 2004; 8 (4): 296-304; (MATOS et al., 2004)

\*6 de Melo e colaboradores. Emerg Infec Dis, Vol 19, Nº 3, March 2013: 393-399; (DE MELLO et al., 2013)

\*7 Puga e colaboradores. J of Thorac Dis, Vol 10, No 3 March 2018: 1903-1911; (PUGA et al., 2018)

\*8 Coelho e colaboradores, Einstein (São Paulo). 2022;20:1-9; (COELHO et al., 2022)

\*9 Carneiro MS, e colaboradores. J Bras Pneumol. 2018;44(2):106-111 (CARNEIRO et al., 2018a)

\*10 Presente estudo

Os trabalhos têm suas características específicas, e mostram suas especificidades, que apesar de serem diferentes metodologias de coleta de dados, e demonstração destes podemos concluir que não conhecemos ainda muito da epidemiologia no Brasil, e que muito há que ser explorado.



Tabela 2 – Estudos que mostram casos de MNT em pacientes com doença pulmonar cumprindo critérios da ATS/IDSA no Brasil

Estudo	Estado	Período	Pcte (n)	ATS/ IDSA	Sexo M (%)	Média de idade	Espécies predominantes	Desfecho Cura
DE MELLO et al., 2013	Rio de Janeiro	1993-2011	174	127	62,10	55	<i>M. kansasii</i> (33,9%); MAC (30,4%); <i>M. abscessus</i> (13,2%); <i>M. fortuitum</i> (8%).	<i>M. kansasii</i> : 71,4%; MAC: 57,8%; <i>M. abscessus</i> : 25,0%; <i>M. fortuitum</i> : 45,4%
MATOS et al., 2004	Bahia	1998-2003	19	14	68,00	48,8	<i>M. chelonae/abscessus</i> (58%; 11/19); MAC (16%; 3/19); <i>M. kansasii</i> (16%; 3/19)	Tratamento 14/19; Cura 6/14 (42,85%);
COELHO et al., 2022	São Paulo	2000-2009	39	24	79,20	44	<i>M. kansasii</i> (37,5%; 9/24) <i>M. fortuitum</i> (12,5%; 3/24)	(desfechos 19/24 casos) Cura: 11 (45,8%)
MONTEIRO et al., 2018	Amazônia - Pará	2003-2013	43	43		62,4 56,2	CMA (n=17) MNT outras (n=26)	Cura/melhora CMA(13/17) Cura/melhora MNT (22/26)
CARNEIRO et al., 2018	Rio Grande do Sul	2003-2013	100	74	51,00	54,6	MAC: (35%); <i>M. kansasii</i> : (17%); <i>M. abscessus</i> (12%).	MAC: 60,7%; <i>M. kansasii</i> : 73,3%; <i>M. abscessus</i> : 70%;
MOTA et al., 2020	Ceará	2005-2016	42	11	-	-	MNT sem identificação da espécie (81%; 34/42)	-
MENDES DE LIMA et al., 2013	Rondônia	2008-2010	45	19	64,50	50	<i>M. abscessus</i> (32%; n=24), <i>M. avium</i> 17,3%; n=13). <i>M. fortuitum</i> (12%; n=9)	--
FUSCO DA COSTA et al., 2013	Pará	2010-2011	38	29	27,60	52,3	<i>M. massiliense</i> (44,8%; 13/29), <i>M. avium</i> (10,3%; 3/29); <i>M. intracellulare</i> (10,3%; 3/29).	--
PUGA et al., 2018	Ribeirão Preto - SP	2011-2014	49	30	61,20		<i>M. intracellulare</i> (59,1%; 29/49); <i>M. avium</i> (14,3%; 7/49); <i>M. abscessus</i> 12,2%; 6/49)	Tratamento 30/49 (61,2%) Cura: 17/30 (56,7%)
<b>Presente estudo</b>	<b>Santa Catarina</b>	<b>2010-2018</b>	<b>75</b>	<b>52</b>	<b>51,92</b>	<b>56,67</b>	<b>MAC (50,0%; 26/52);</b> <b>CMA (38,5%; 20/52);</b> <b><i>M. kansasii</i> (7,7%; 04/52)</b>	<b>MAC Cura 57,69%;</b> <b>CMA Cura 65%;</b> <b><i>M. kansasii</i> cura 75%;</b>

Fonte: Adaptado de CARNEIRO e colaboradores, 2018. (CARNEIRO et al., 2018b)

MAC: *Mycobacterium avium complex* (Complexo *M. avium*); CMA: Complexo *M. abscessus*.

Os casos de MNT em SC são registrados na página web denominada SITE TB através de vários ambulatórios e centros de saúde que fazem tratamento para TB. O registro destes casos é necessário para o fornecimento de alguns tipos de medicações que estão contemplados no programa de Nacional de TB (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). De acordo com dados do SITE-TB, de 2013 a 2019 foram notificados 2.731 casos novos de doença pulmonar por MNT no Brasil. A micobactéria com maior incidência no período foi *M. kansasii*, com 622 casos, seguida de espécies do MAC e do Complexo *M. abscessus*, com 612 e 339 casos, respectivamente. A região Sudeste teve o maior número de notificações, com 1.555 casos novos notificados no período, sendo que os estados de São Paulo e do Rio de Janeiro notificaram 914 e 465 casos novos, respectivamente. Já a região Sul notificou 461 casos novos no período, sendo o estado do Rio Grande do Sul responsável por 213 casos novos e Santa Catarina com 95 casos, com 24 casos de MAC e 23 casos de CMA. As regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste, notificaram 374, 215 e 126 casos novos de MNT, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Estudo epidemiológico dos casos de MNT em SC nunca foi realizado antes, os dados do SITE TB, constituem um importante guia para termos uma ideia dos casos no Brasil, mas não dão um conhecimento clínico dos indivíduos tratados, e nem todos os pacientes com MNT são cadastrados no SITE TB, já que a notificação não é compulsória no nosso país.

#### **1.2.4 Fatores de risco**

Os fatores de risco para o desenvolvimento de doença por MNT no pulmão podem ser ambientais que estão associados à exposição a MNT e fatores do hospedeiro, como doença pulmonar estrutural, distúrbios genéticos, da imunidade e outras condições predisponentes.

Como já foi dito anteriormente, as MNT estão nos cercando em todo o ambiente que o homem vive, e a base para sua presença generalizada em solos e águas naturais e artificiais reside principalmente em sua resistência estrutural, formação de biofilme e adaptabilidade a condições ambientais (FALKINHAM, 2021). A exposição a essas fontes ambientais que servem como reservatórios de MNT aumenta o risco de infecção. (KUMAR; LOEBINGER, 2022). Por exemplo, está documentada a possibilidade de aerolização destas MNTs como, *M. abscessus subsp. abscessus* e *M. avium subsp. hominissuis* em umidificadores e chuveiros podendo apresentar um risco maior para infecção em hospedeiros susceptíveis. (HAMILTON;

FALKINHAM III, 2018)(GEBERT et al., 2018; GOSLEE; WOLINSKY, 1976; JEON, 2019; LAZARO, 2012; LORET; DUMOUTIER, 2019; NISHIUCHI; IWAMOTO; MARUYAMA, 2017; QUINTÁS VIQUEIRA et al., 2021).

A MNT pulmonar ocorre com frequência desproporcional em mulheres na pós-menopausa com um fenótipo único e sem fatores predisponentes clinicamente aparentes. Apelidada de “síndrome de Lady Windermere”, o fenótipo inclui baixo índice de massa corporal (IMC), estatura alta, escoliose, pectus excavatum e prolapso da válvula mitral. Padrão radiológico bronquiectásico nodular, predomínio de MAC, afetando lobo médio e língula. Embora o mecanismo patológico para a suscetibilidade à doença pulmonar por MNT nesses pacientes permaneça incerto, é provável que seja multifatorial. Relatos de casos de doença pulmonar por MNT em pacientes com hipopituitarismo suportam a possibilidade de que a função endócrina alterada influencie a suscetibilidade à doença (HOLT et al., 2019; JUNGBLUT SCHUH1 et al., 2021; REICH; JOHNSON, 1992)

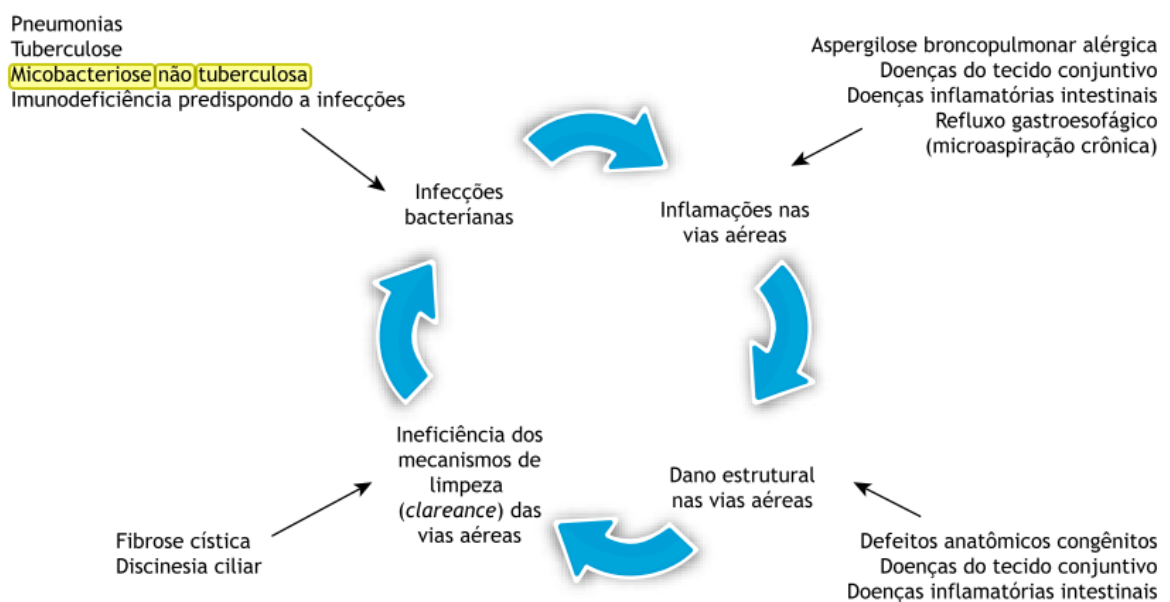
Tabagismo e MNT é uma associação relatada com frequência nos trabalhos que mostram MNT e doença pulmonar. Pode ser uma variável que traz alguma confusão pela dificuldade de estudá-la sozinha, pois acaba vindo em conjunto com as doenças pulmonares como DPOC, bronquiectasia, e asma, e que podem aumentar a predisposição a doença pulmonar por MNT quando o paciente tem história de exposição à fumaça do tabaco (AKSAMIT et al., 2017; CHU et al., 2014; FONG; LOW; YII, 2022; KING, 2009; SONNENBERG et al., 2000; WU; HOLLAND, 2015). Relacionado ao tabagismo, com o uso de cigarros eletrônicos estamos começando a observar doença intersticial relacionadas a esses dispositivos, a lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos (EVALI), e este tem sido um risco importante para a saúde de crianças e adultos. Séries de casos de MNT relacionado ao uso desses cigarros, já foi relatada por Chen e colaboradores, apesar dos mecanismos ainda não sejam claros, os organismos isolados incluem MAC, *M xenopi* e *M gordonae*. A hipótese é que o vapor destes dispositivos tenha tornado esses indivíduos mais suscetíveis à colonização e infecção por MNT (CHEN et al., 2021).

A DPOC, doença caracterizada por limitação do fluxo aéreo e sintomas respiratórios como tosse, expectoração e dispneia, associada a fator de risco (tabagismo ou exposição a queima de biomassa), (GOLD, 2022), tem a associação com MNT pulmonar bem conhecida e relatada, e podendo piorar a evolução da doença e aumentar a mortalidade (BERRA et al., 2019; YEH et al., 2014) O uso de corticosteróides inalatórios na DPOC também é

considerado fator de risco para o desenvolvimento de MNT pulmonar (ANDRÉJAK et al., 2013; PATEL et al., 2020) .

A bronquiectasia é definida pela presença de dilatação permanente e anormal dos brônquios e geralmente ocorre no contexto de infecção crônica das vias aéreas causando inflamação (CHALMERS et al., 2018). A principal manifestação clínica é a tosse crônica, produção de expectoração viscosa, dilatação brônquica e espessamento da parede brônquica. Existem condições congênitas e adquiridas relacionadas ao aparecimento de bronquiectasias (KING, 2009) A hipótese mais aceita para explicar seu surgimento é a que propõe a interação, em diferentes níveis de intensidade, entre uma agressão ambiental e um indivíduo com pulmões congenitamente susceptíveis. A susceptibilidade mais frequente é um comprometimento dos mecanismos de defesa pulmonares, tais como transporte mucociliar e disponibilidade de IgG e antiproteases nos espaços aéreos distais (PEREIRA et al., 2019). As causas podem ser idiopática ou associada a diversas etiologias e comorbidades como infecção por TB, pneumonias de repetição, FC, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), discinesia ciliar, entre outros (Figura 3). Independentemente da etiologia, a presença de bronquiectasias predispõe a doença pulmonar por MNT (FONG; LOW; YII, 2022).

Figura 3 - Fisiopatogenia das bronquiectasias: “círculo vicioso” dos diversos fatores envolvidos.



Fonte: modificado de (PEREIRA et al., 2019), autorizada pela revista.

A história prévia de infecção por TB é um dos fatores de risco mais fortes associados à doença por MNT no pulmão (SONNENBERG et al., 2000). Estima-se que aproximadamente 10 milhões de novos casos de TB ocorreram em 2020 e cerca de um terço da população mundial tem TB latente (ORGANIZATION, 2021). No Brasil, a incidência de TB está em torno de 70.000 casos por ano, em SC em torno de 1.300 casos, representando estabilidade nos últimos 10 anos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). que leva à especulação de que histórias prévias de TB causam doença pulmonar estrutural e podem danificar e aumentar a vulnerabilidade a infecção por MNT.

Uma outra doença que predispõe a diagnóstico de MNT pulmonar é a FC, que é uma doença autossômica recessiva, causada por mutações do gene regulador da condutância transmembrana por disfunção da CFTR (REYNAUD et al., 2020). Os pacientes com FC têm secreção diminuída de cloreto e sódio através do canal CFTR e aumento da absorção de sódio através do canal de sódio epitelial, resultando em aumento da viscosidade do muco, alteração na depuração mucociliar e obstrução das vias aéreas, entre outras defeitos, predispondo a doença por micobactérias principalmente MAC e *M. Abscessus* (MARTINIANO; NICK; DALEY, 2019; NICK et al., 2021; NICK; POHL; MARTINIANO, 2016; YAN et al., 2020). Como os pacientes com FC têm alta prevalência (20%) de infecções por MNT, a CF Foundation recomendou uma triagem anual de MNT nesses pacientes e a necessidade de tomar medidas de precaução para limitar a transmissão de MNT na FC nos locais de atendimento, sendo a única condição confirmada de transmissão entre humanos de MNT em alguns relatos de casos (COLOMBO et al., 2010; DOYLE et al., 2020; YAN et al., 2020)

A doença pulmonar por MNT pode acontecer em pacientes com câncer de pulmão previamente tratado, em estudo retrospectivo foram identificados pacientes com doença pulmonar por MAC com câncer de pulmão prévio, entre os 13 pacientes que entraram no critério do estudo, oito pacientes apresentavam bronquiectasias (23,0%) e DPOC (46,2%). Quatro (30,8%) não apresentavam imunossupressão aparente ou outro fator de risco para doença pulmonar por MNT (MEIER et al., 2017).

Um outro fator que interfere na imunidade do hospedeiro é o uso de medicações para doenças reumatológicas, já é comprovado de os anticorpos anti-TNF- $\alpha$  estão associados ao um risco aumentado de TB e MNT. Leflunomida e drogas com alto potencial imunossupressor são fatores de risco para TB e MNT, enquanto corticosteróides em altas doses e hidroxicloroquina são fatores de risco para MNT. Potencial abordagens e benefícios

da triagem para a doença de MNT neste população deve ser investigada (BRODE et al., 2015; WINTHROP et al., 2009).

Infecções extrapulmonares ou infecções disseminadas geralmente ocorrem em indivíduos que são francamente imunocomprometidos, tanto de origem adquirida - por exemplo, pacientes com AIDS não tratada, o uso de antagonistas do TNF- $\alpha$  e de origem genética ou hereditária. Reconhecidas como patógenos primários em seres humanos, as MNT são as principais causas de infecções oportunistas em pessoas com HIV (LIU; HU; LU, 2021).

Em estudo onde culturas respiratórias foram comumente positivas para MNT em indivíduos infectados pelo HIV admitidos em internação hospital com diagnóstico de pneumonia, mais de um terço teriam cumprido os critérios da ATS/IDSA para MNT doença pulmonar devido a cepas potencialmente patogênicas (LAPINEL et al., 2019)

As infecções de pele e dos tecidos moles são quase sempre o resultado de procedimentos iatrogênicos, com inoculações de MNT ambientais, em hospedeiros normalmente saudáveis. (ROMERO et al., 2017; TO et al., 2020). Como no exemplo de infecções por *M. chelonae* que é uma MCR, oportunista, e uma causa incomum de infecções. Kennedy et al em 2012 descrevem uma investigação de um surto envolvendo 19 pessoas com Infecção por *M. chelonae* após fazerem tatuagens de um mesmo artista que usou uma tinta pré-misturada que foi contaminada antes da aplicação. Surtos anteriores foram associados à diluição e contaminação da tinta em um mesmo estúdio de tatuagem (KENNEDY et al., 2012; LEBLANC; HOLLINGER; KLONTZ, 2012).

### 1.2.5 Quadro clínico

Na doença por MNT é mais comum o acometimento pulmonar (RATNATUNGA et al., 2020). Sintomas da doença pulmonar por MNT incluem tosse crônica, hemoptise, perda de peso, febre e astenia progressiva – similar a infecção pulmonar causada por *M. tuberculosis*. MNT podem causar infecções que se manifestam como linfadenite, doença disseminada ou em pele, tecido subcutâneo ou ósseo (ABUBAKAR et al., 2018).

A doença pulmonar por MNT é apresentada em 3 formas clínicas (ABUBAKAR et al., 2018):

- a) pneumonite por hipersensibilidade;
- b) forma fibrocavitária, e;
- c) forma nódulo-bronquiectásica.

A pneumonite por hipersensibilidade ocorre de maneira semelhante à outras formas de pneumonite. Também conhecida por alveolite alérgica extrínseca. Pode começar de maneira subaguda com tosse, dispneia e, ocasionalmente, febre após a exposição, melhorando sintomas e as alterações radiológicas e funcionais após cessar a exposição (DALEY, 2017). Se a exposição é muito importante, pode causar sintomas e sinais exuberantes, podendo evoluir até mesmo com insuficiência respiratória. Nesta forma de apresentação, a exposição mantida a micobactérias pode causar dano pulmonar permanente, com bronquiolite e fibrose pulmonar (KATSUDA et al., 2018) .

A forma fibrocavitária ocorre, sobretudo, em fumantes do sexo masculino com uma doença pulmonar prévia, como uma DPOC ou TB. Tipicamente afeta os lobos superiores. Os sintomas mais frequentes são tosse e dispneia. Febre e hemoptise ocorrem com menos frequência do que nos casos de TB (FENG et al., 2020). Nos EUA esta forma de doença é produzida especialmente por MAC, *M. kansasii* e MCR, mas na Europa e parte da Ásia também é produzido por *M. szulgai*, *M. malmoense* e *M. xenopi* (DONOHUE, 2021).

A forma nódulo-bronquiectásica geralmente ocorre em mulheres pós-menopausa não fumantes, sem história de doença pulmonar anterior e imunocompetentes. Apresenta-se com nódulos no pulmão e bronquiectasias, tipicamente no lobo médio e língula (CHOI et al., 2019; DALEY, 2017; DALEY; GRIFFITH, 2010).

O diagnóstico da doença por MNT extrapulmonar depende da amostragem direta nos órgãos ou sistemas afetados. Um alto índice de suspeita, informado pela consideração dos fatores de risco do hospedeiro, é necessário para buscar uma amostragem apropriada para o diagnóstico (HENKLE; WINTHROP, 2015)

Em pacientes com infecção avançada pelo HIV as manifestações clínicas da MNT disseminada são variadas e podem ser confundidas com várias outras infecções podendo se manifestar com febre, sudorese noturna e perda de peso, sendo MAC o mais comum podendo se manifestar como febre de origem desconhecida, enquanto a doença causada por *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus* e *M. haemophilum* geralmente se apresenta com múltiplos nódulos ou abscessos subcutâneos que podem drenar espontaneamente (LIU; HU; LU, 2021).

### **1.2.6 Diagnóstico**

No Brasil onde ainda é alta a prevalência de TB o diagnóstico errôneo da doença pulmonar por MNT pode levar a tratamentos imprecisos e inadequados e conseqüentemente a

indução de resistência aos antimicrobianos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). É bem descrita a sobreposição significativa entre os sintomas da doença pulmonar por MNT e a TB pulmonar há muito tempo e ainda presente nos casos observados levando a uma confusão no diagnóstico inicial (GOPALASWAMY et al., 2020; LIANG et al., 2020; SHAH et al., 2019)

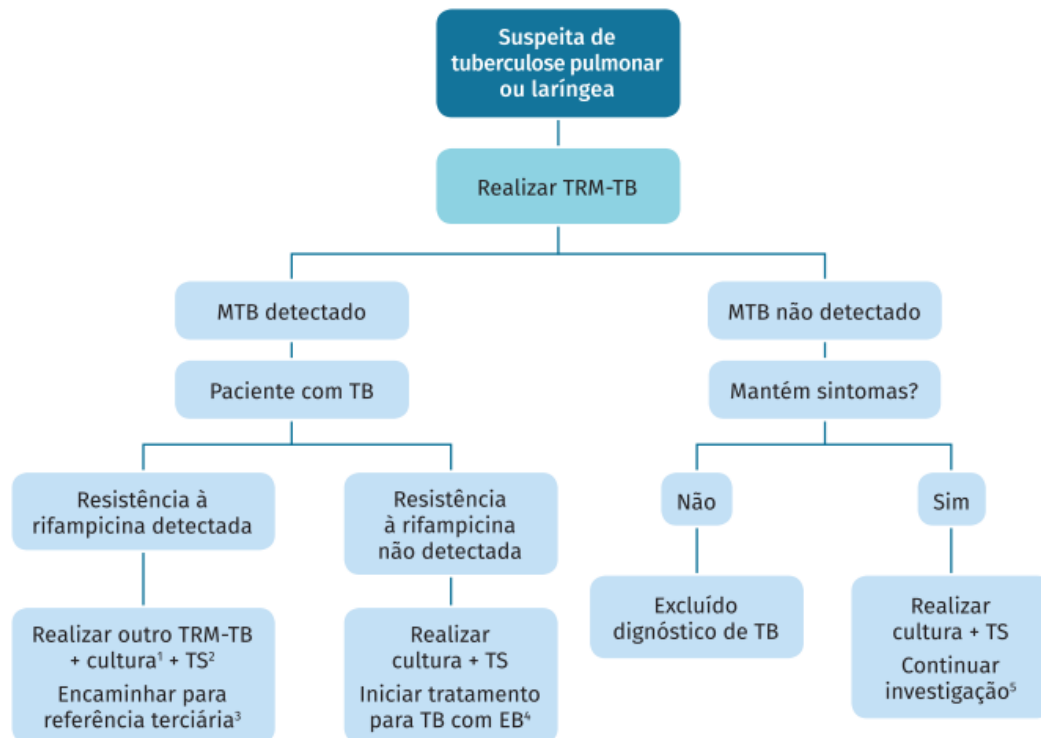
No caso de suspeita de TB em paciente com tosse há mais de 3 semanas, é indicada a realização de coleta de pelo menos 2 amostras de escarro (SAÚDE, 2019). A doença por MNT ou a TB pulmonar mostrará indistintamente uma baciloscopia positiva (Figura 7). Se não são solicitadas culturas no início do tratamento, somente vai se pensar que o diagnóstico está incorreto ou o tratamento não está adequado quando, após 60 dias, o paciente continua com a baciloscopia positiva, piora dos sintomas ou piora da imagem de tórax. Neste momento, com 2 meses de tratamento e uma evolução não favorável, se tivermos na condução um clínico atento, este pedirá uma cultura de escarro. Dependendo da espécie de MNT envolvida, poderá demorar entre 7 até 60 dias para crescimento de uma cultura, com tempo adicional para identificação da espécie (RYU; KOH; DALEY, 2016).

Na visualização da lâmina do escarro há pouca diferença entre os bacilos da TB e das MNTs, os pacientes sempre eram e são tratados para a doença mais provável (TB). A partir do ano de 2014 o uso de PCR para *M. tuberculosis*, associado a baciloscopia ajudou muito a suspeitarmos de MNT quanto a pesquisa de DNA de *M. tuberculosis* era negativa, associado a um achado de BAAR positivo no escarro (SAÚDE, 2015), exigindo então quase como obrigatória a cultura para confirmar ou não o diagnóstico de TB.

Conforme algoritmo da Figura 7, quando suspeita de TB e o DNA do *M. tuberculosis* não é identificado, imaginar que podemos estar a frente de um caso de MNT.



Figura 4 – Algoritmo diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e laríngea em adultos adolescentes baseado no TRM TB



<sup>1</sup> Realizar cultura de escarro preferencialmente pelo método automatizado.

<sup>2</sup> TS – Teste de Sensibilidade.

<sup>3</sup> Referência terciária – ambulatório de referência para tratamento de tuberculose resistente. O paciente deve chegar à referência terciária imediatamente sem que se aguardem os resultados dos novos exames solicitados. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.

<sup>4</sup> EB – Esquema Básico – reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.

<sup>5</sup> Investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e outros diagnósticos diferenciais.

Fonte: (SAÚDE, 2019)

Associado ao quadro clínico é necessário o achado do agente etiológico para iniciar o tratamento adequado, pois infecção pulmonar e extrapulmonar pode acontecer por MCR ou MCL, e o tipo de tratamento vai depender da identificação desta micobactéria (GRIFFITH et al., 2007b). A amostra microbiológica deve ser coletada com orientação para evitar contaminação e termos certeza que o MNT isolado é o que representa a verdadeira causa dos sintomas.

As recomendações recomendam que pelo menos duas amostras de escarro das primeiras horas da manhã sejam coletadas em dias diferentes. Se as amostras respiratórias forem adquiridas de LBA ou lavados brônquicos, uma amostra com resultados positivos para MNT é suficiente para o diagnóstico, porque a aquisição broncoscópica de amostras é mais

sensível para o diagnóstico do que o escarro. Quando uma cultura micobacteriana em uma amostra broncoscópica inesperadamente mostra resultados positivos para MNT, é prudente acompanhar com amostragem de escarro adicional sempre que possível. Um único resultado de cultura positivo de biópsia ou escarro é suficiente para fazer o diagnóstico se houver achados histológicos consistentes do tecido (DALEY et al., 2020; GRIFFITH et al., 2007b).

As MNT podem formar biofilmes em uma ampla gama de materiais orgânicos (plástico, silicone, borracha e PVC) e inorgânicos (vidro, metais e fluidos metálicos de máquinas). Esta colonização por MNT em biofilmes pode levar a uma contaminação que pode ser uma fonte de pseudoinfecções ou de verdadeiras doenças por MNT (THOMSON et al., 2013).

O diagnóstico da doença pulmonar por MNT requer a consideração de fatores clínicos, radiográficos e microbiológicos, cada um dos quais sujeito a ambiguidade. A complexidade dos critérios diagnósticos para doença deriva de duas principais fontes de incerteza. Primeiro, a doença pulmonar por MNT é bastante incomum, em relação à universalidade da exposição a MNT. Como os reservatórios ambientais de MNT são numerosos, onipresentes e inevitáveis, todos os indivíduos entram em contato frequente com MNT. Portanto, os organismos MNT cultivados a partir de locais respiratórios geralmente refletem a exposição transitória a MNT e não a doença patológica. A segunda principal fonte de incerteza em relação ao diagnóstico da doença pulmonar por MNT é o fato de as amostras respiratórias serem não-estéreis. Com reservatórios ambientais de MNT que incluem principalmente água da torneira, essa falta de esterilidade significa que há uma possibilidade considerável de que um resultado de cultura MNT positivo reflita a contaminação e não a doença (HAWORTH et al., 2017).

Os critérios diagnósticos gerais para doença pulmonar por MNT, baseados na declaração da ATS/IDSA, estão resumidos abaixo (GRIFFITH et al., 2007b):

Sintomas clínicos que são atribuíveis à doença pulmonar por MNT, e não a comorbidades ou diagnósticos alternativos, que podem incluir:

- Sintomas pulmonares: tosse, dispneia, produção de escarro, hemoptise, dor torácica;
- Sintomas constitucionais: fadiga, febre, suores noturnos e perda de peso;

Achados radiográficos consistentes com a doença pulmonar por MNT, que podem incluir:

- Lesões fibrocavitárias;

- Bronquiectasias, infiltrações nodulares, consolidação e opacidades de árvore em brotamento;

Evidência microbiológica sugestiva de infecção por MNT, que deve incluir:

- Cultura positiva resulta de pelo menos duas amostras separadas de expectoração, ou;

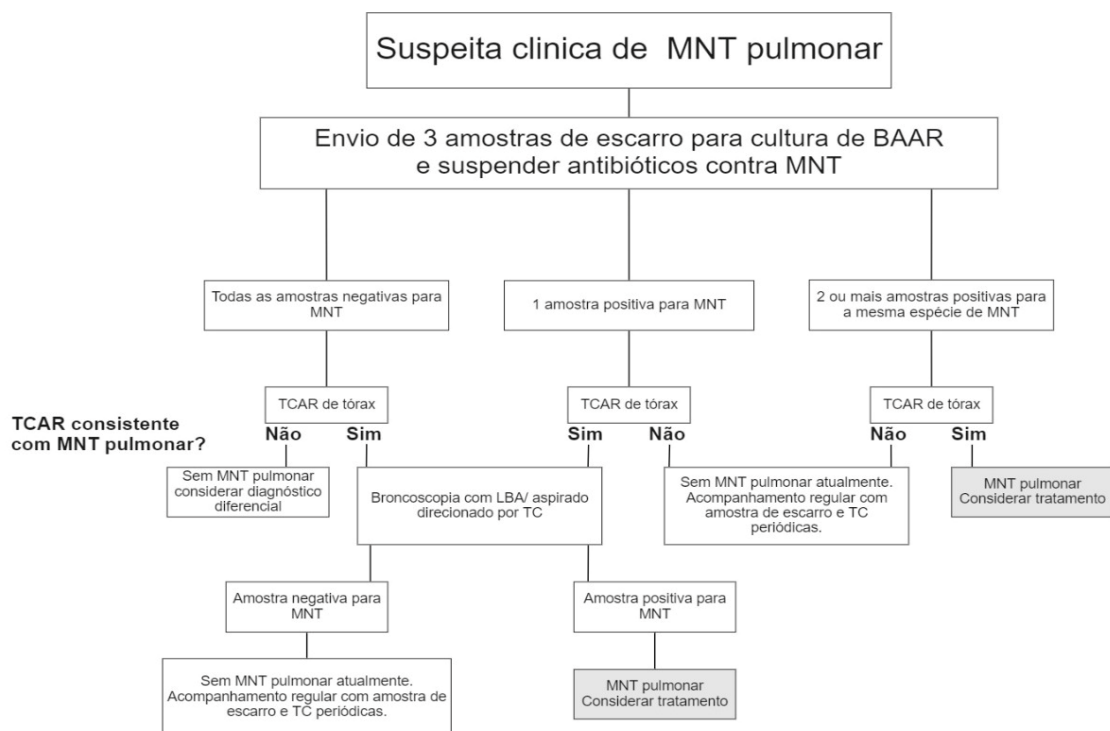
- Cultura positiva resultante de pelo menos uma lavagem brônquica ou lavado broncoalveolar, ou;

- Biópsia pulmonar com características histopatológicas micobacterianas e cultura positiva para MNT ou a partir do espécime de biópsia ou de uma única amostra respiratória;

Para o diagnóstico clínico é necessário avaliar os achados clínicos, associados aos achados radiográficos em conjunto com a evidência microbiológica (DALEY et al., 2020).

Em termos simples, esses critérios exigem evidência microbiológica confirmatória de infecção por MNT no contexto clínico e achados radiográficos sugestivos de doença pulmonar por MNT.

Figura 5 - Algoritmo para a investigação de indivíduos com suspeita clínica de doença pulmonar por MNT



miro

Fonte: Modificado de (HAWORTH et al., 2017) (FLOTO et al., 2016)

(BAAR:bacilos álcool-ácido resistentes; TCAR: Tomografia Computadorizada de alta resolução).

### 1.2.6.1 Diagnóstico Etiológico

Para o diagnóstico de doença por MNT há necessidade de pelo menos um achado do agente etiológico de via aérea inferior (LBA ou biópsia), ou pelo menos duas amostras em dias diferentes no escarro. Na grande maioria das vezes o diagnóstico de MNT ocorre após detectado que um tratamento para uma suposta TB que não curou (GRIFFITH et al., 2007a; HAWORTH et al., 2017).

O diagnóstico diferencial entre uma exacerbação de uma doença pulmonar de base (bronquiectasias, DPOC, asma), e uma infecção por MNT verdadeira são um dos desafios encontrados para o início do tratamento, e o tipo de agente etiológico encontrado através da análise de amostra clínica, indicará ou não o início de terapêutica específica (ADELMAN; ADDRIZZO-HARRIS, 2018).

A metodologia de detecção das infecções micobacterianas ficou inalterada durante décadas até que a TB ressurgiu na década de 1980, impulsionando o desenvolvimento de novas técnicas com melhorias nas culturas e identificação de espécies. A maioria das tecnologias desenvolvidas é baseada em biologia molecular e teve a capacidade de aumentar a rapidez e acurácia na detecção dos casos de micobacterioses. Este ano de 2022 tivemos o relançamento do Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil, que orienta e regula de forma uniforme com as recomendações da OMS e entidades internacionais, a qualidade dos laboratórios no Brasil para identificação de micobactérias (BRASIL, 2022).

A baciloscopia permite a visualização de BAAR após a realização da coloração pelos métodos de Ziehl-Neelsen ou auramina-rodamina. A baciloscopia é geralmente considerada um procedimento de diagnóstico com baixa sensibilidade, sendo descrita em uma faixa entre 25% e 65%, quando comparada com a cultura. Comumente, não se considera que a sensibilidade da baciloscopia varie com o tipo de lesão, o tipo e número de amostras coletadas, a técnica de preparo do esfregaço, a qualidade dos corantes, a atenção e persistência do microscopista e a qualidade do microscópio. Porém, quando esses fatores são levados em consideração, o diagnóstico bacteriológico da TB pulmonar pela baciloscopia identifica os casos de TB que são fontes de infecção para a comunidade, com uma sensibilidade de aproximadamente 90%. O número mínimo de BAAR necessários para produzir um esfregaço com resultado positivo tem sido estimado entre 5.000 a 10.000 por mililitro (BRASIL, 2022).

Para o diagnóstico de TB pulmonar, a OMS sugeria a coleta de 3 amostras consecutivas de escarro em um período de 24 horas. Após revisões sistemáticas revelarem que

o aumento de sensibilidade causado pela terceira amostra era de apenas 2%, atualmente é indicada a coleta de apenas 2 amostras de escarro (MASE et al., 2007). Para o diagnóstico de MNT pulmonar, isso pode não ser muito útil. A presença temporária de uma espécie de MNT nas vias aéreas após exposição ambiental pode levar a amostras positivas consecutivas, mas não tem significância clínica. Por esta razão, a ATS/IDSA recomenda “para estabelecer o diagnóstico de doença pulmonar por MNT, é preferível a coleta de três amostras de manhã cedo em dias diferentes” (GRIFFITH et al., 2007a).

Não é possível distinguir as bactérias do Complexo *M. tuberculosis* das MNT com essa técnica. A baciloscopia também permite a visualização de outros microrganismos álcool ácido resistentes, como as bactérias dos gêneros *Nocardia* e *Rhodococcus* (MURICY et al., 2014); Não é possível avaliar a viabilidade dos bacilos com a baciloscopia. Como consequência, uma baciloscopia positiva não obrigatoriamente se correlacionará a uma cultura positiva, não sendo pouco frequente a necessidade de avaliar pacientes com suspeita de falência do tratamento por achado de BAAR positivo, mas ao aguardar a cultura esta não se desenvolve (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021)

#### 1.2.6.2 Cultura

A cultura até hoje é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de doença por MNT. (TORTOLI, 2014). Existem diversos métodos para o cultivo desses microrganismos, que devem ser precedidos de uma etapa de descontaminação, cujo objetivo é eliminar a microbiota anfibiônica e permitir o crescimento da micobactéria, quando presente (BRASIL, 2022).

Em nosso país, o meio sólido de Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh são os mais utilizados. O tempo necessário para detecção varia conforme a carga bacilar e o tempo de crescimento da micobactéria. Em média, com 20 dias pode-se observar o crescimento inicial da colônia. O resultado negativo só deve ser liberado após 60 dias. Métodos automatizados favorecem o isolamento de MNT. Esses métodos empregam meios líquidos com suplementos enriquecedores e antibióticos que não interferem no crescimento das micobactérias para a inoculação inicial, além de um sistema de leitura dos frascos que detecta o crescimento. A positividade pode se dar, em média, em 14 dias para *M. tuberculosis* e outras MNT de crescimento lento, sendo que espécimes com grande carga bacilar podem resultar positivas em apenas três dias. O resultado final negativo é disponibilizado em 42 dias para o *M. tuberculosis* (BRASIL, 2022)

A realização da cultura é um pré-requisito básico para empregar as técnicas fenotípicas de identificação e de suscetibilidade aos fármacos. Para se decidir o tratamento adequado, é necessária a identificação da espécie, já que cada qual exibe um padrão específico de suscetibilidade aos fármacos utilizados no tratamento. A relação entre o diagnóstico e a terapêutica das MNT é um grande desafio, pois, na ausência do diagnóstico correto, a pessoa com MNT poderá ser tratada com o esquema básico para TB, que muitas vezes não é efetivo (PIERSIMONI; SCARPARO, 2008).

#### 1.2.6.3 Identificação de MNT por análise fenotípica e genotípica

Existem várias técnicas, tanto fenotípicas como genotípicas, para a diferenciação das espécies de MNT. Os testes fenotípicos baseiam-se no crescimento *in vitro* em presença de diversas substâncias, na morfologia das colônias, na produção de pigmentos e em atividades metabólicas. Os testes fenotípicos fazem a identificação da espécie com base na análise de características bioquímicas, forma e cor das colônias e permaneceram como métodos de escolha por muitos anos. Já foram abandonados, pois além de contar com testes pouco reprodutíveis e muito demorados, carecem de poder discriminativo suficiente. As principais desvantagens da identificação fenotípica consistem na demora para a obtenção do resultado, no resultado variável que algumas espécies podem apresentar e na dificuldade de diferenciação entre as diversas espécies, visto que as tabelas utilizadas para leitura foram elaboradas na década de 1980, e muitas das espécies descritas após esse período não tiveram determinação de seu perfil fenotípico (TORTOLI, 2014). Testes genotípicos podem ser realizados a partir de amostras clínicas não cultivadas ou de culturas. A partir da década de 1990, o advento dos testes moleculares por PCR e sequenciamento para identificação de espécies e subespécies de MNT marcaram uma nova era para identificação das espécies, que requer modificação constante à medida que novas metodologias de diagnóstico são introduzidas. O sequenciamento de genes tornou-se o método de referência aceito para a identificação de MNT (TORTOLI, 2003; TURENNE et al., 2001).

#### 1.2.6.4 - Métodos moleculares

Os métodos baseados na análise de material genético (DNA ou RNA) permitem uma identificação mais rápida e precisa do que aquela obtida com os métodos fenotípicos. Existem vários métodos moleculares disponíveis, comerciais ou não. As ferramentas de diagnóstico recentes incluem cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e testes de diagnóstico

molecular. Hibridação de DNA-DNA, sequenciamento de DNA do gene 16S rRNA (e outras regiões gênicas como hsp65, rpoB, ou genoma total) permitiram a identificação de muitas espécies novas (FORBES et al., 2018a)

#### 1.2.6.5 -Sondas gênicas

Por mais de 25 anos, laboratórios de micobacteriologia clínica em todo o mundo, mas especialmente nos EUA, têm se baseado em sondas de fitas de DNA (Accuprobe, Hologic Gen-Probe, San Diego, CA) para detectar e identificar Complexo *M. tuberculosis* e MNT incluindo complexo *M. avium* (MAC como uma sonda), *M. intracellulare* e *M. avium* (sondas de espécies separadas), *M. kansasii* e *M. goodii* (BROWN-ELLIOTT; NASH; WALLACE, 2012).

Outros tipos de sonda são o INNO-LiPA Mycobacteria (Innogenetics, Ghent, Bélgica) que utiliza amplificação da região interna transcrita entre os genes 16S-23S rRNA (ITS) e permite detectar e identificar o gênero *Mycobacterium* e 16 diferentes espécies de micobactérias. O teste Geno-Type Mycobacterium (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha) tem três formatos diferentes e se baseia na amplificação do gene 23S rRNA e hibridação reversa. O formato CM (Common Mycobacteria) permite a identificação do Complexo *M. tuberculosis* e de 27 espécies de MNT, e o formato AS (Additional Species) identifica outras 19 espécies de MNT, ambos a partir de material cultivado. Já o último formato, CM Direct, permite a identificação do Complexo *M. tuberculosis* e de 20 espécies de MNT diretamente da amostra clínica. O teste SpeedOligo Mycobacteria (Vircell, Granada, Espanha) utiliza a amplificação do gene 16S rRNA (para detecção do gênero) e da região ITS (para identificação das espécies), permitindo a identificação do CTMB e de 14 espécies de MNT (FORBES et al., 2018a).

#### 1.2.6.6 -PRA-hsp65

Entre os testes moleculares não comerciais mais usados está o método PRA-hsp65 (CHIMARA et al., 2008), que utiliza a amplificação de um fragmento de 441 pares de bases do gene hsp65, seguida da digestão enzimática do produto amplificado com duas enzimas de restrição, BstEII e HaeIII, separadamente. Os tamanhos e a quantidade de fragmentos digeridos são espécie-específicos e a identificação é obtida comparando os padrões de restrição a um algoritmo, como o que está disponível na página eletrônica PRAsite <http://app.chuv.ch/prasite/index.html> (CHIMARA et al., 2008). É a metodologia molecular

frequentemente utilizada para identificação de MNT pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Santa Catarina (LACEN/SC), referência estadual na área. É considerado um método fácil, rápido e barato para identificar espécies de micobactérias.

#### 1.2.6.7 -Sequenciamento

O sequenciamento de DNA é considerado hoje o padrão ouro na identificação de micobactérias. Os alvos mais utilizados no sequenciamento são o gene da subunidade ribossomal 16S rDNA, a região ITS, o gene hsp65 e o gene rpoB (TURENNE, 2019b) e a identificação se dá por comparação da sequência obtida com sequências depositadas em bancos de dados como o GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). O alvo mais utilizado é o gene 16S rRNA, embora muitos laboratórios utilizem adicionalmente o sequenciamento de outros alvos, como hsp65 ou rpoB, como suporte na identificação de MCL e MCR, respectivamente. O percentual de similaridade com as sequências depositadas em bancos de dados deve ser de pelo menos 99% e, idealmente, de 99,5% para que a identificação seja confirmada (SAMPER; GONZÁLEZ-MARTIN, 2018).

Nenhum dos testes moleculares mencionados é capaz de identificar todas as espécies de micobactérias, porque existem variações internas e também porque o número de espécies descritas tem aumentado de forma exponencial. Em razão dessas limitações, os laboratórios, de modo geral, usam uma combinação de métodos fenotípicos e moleculares (CHIMARA et al., 2008; DAI; CHEN; LAUZARDO, 2011).

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

MALDI-TOF-MS é uma das técnicas mais recentes introduzidas para a identificação de MNT. A técnica possui a vantagem de ser realizada com células intactas de um microrganismo, retiradas diretamente da placa de cultivo, obtendo-se o resultado da identificação em minutos. Todavia, para microrganismos que apresentam composição de parede celular complexa, como as micobactérias, fungos filamentosos e nocardias, a obtenção de espectros proteicos diretamente do isolado é inviável, havendo necessidade de uma etapa prévia de extração de proteínas. Algumas publicações confirmaram que essa técnica pode servir como um sistema efetivo de identificação de micobactérias, uma vez que permite diferenciar as espécies e apresenta boa reprodutibilidade (PIGNONE et al., 2006). Entretanto, o custo do equipamento é alto, sendo necessária a validação da metodologia em cada



laboratório e a elaboração de um amplo banco de espectros para as numerosas espécies de micobactérias (ALCAIDE et al., 2018).

Quadro 01 – Métodos laboratoriais de identificação de MNTs.

Método	Comentário
Bioquímicos convencionais	Não é útil para a identificação de espécies específicas
	Podia ser trocado por um método molecular ou proteômico
Cromatografia líquida de alta eficiência (DHPLC)	Não é adequado para identificação definitiva de espécies
Sondas comerciais de ácido nucleico	Apenas útil para novas espécies
	<i>Mycobacterium avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. kansasii</i>
	Pode haver reatividade cruzada entre outros <i>Mycobacterium avium</i> complexo e outras micobactérias
Reação de polimerase em cadeia (PCR) seguida de análise de restrição – PCR-PRAhsp65	Substituído por sequenciamento. Não é útil para espécies definitivas identificação especialmente com espécies/subespécies mais recentes
Ensaio de sonda de linha	Útil para identificação de espécies, mas pode haver reatividade cruzada com espécies semelhantes
Sequenciamento genético	Útil para a identificação definitiva de espécies para a maioria das espécies clinicamente relevantes. A especificidade depende da seleção do gene alvo (16S rRNA, rpoB, hsp65, etc.). Dependente da sequência mediante do banco de dados atualizado.
A espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS)	Útil para a identificação de muitas espécies clinicamente relevantes espécies. Não é possível diferenciar entre subespécies de <i>M. abscessus</i> . Também não pode diferenciar entre espécies dentro do Grupos MAC, <i>M. fortuitum</i> e <i>M. mucogenicum</i> .
	A qualidade e a acurácia dos resultados depende do banco de dados
	Banco de dados privado

Fonte: Modificado de B. A. Brown-Elliott In: (GRIFFITH, 2019b)

#### 1.2.6.9 - Teste de Suscetibilidade (TS)

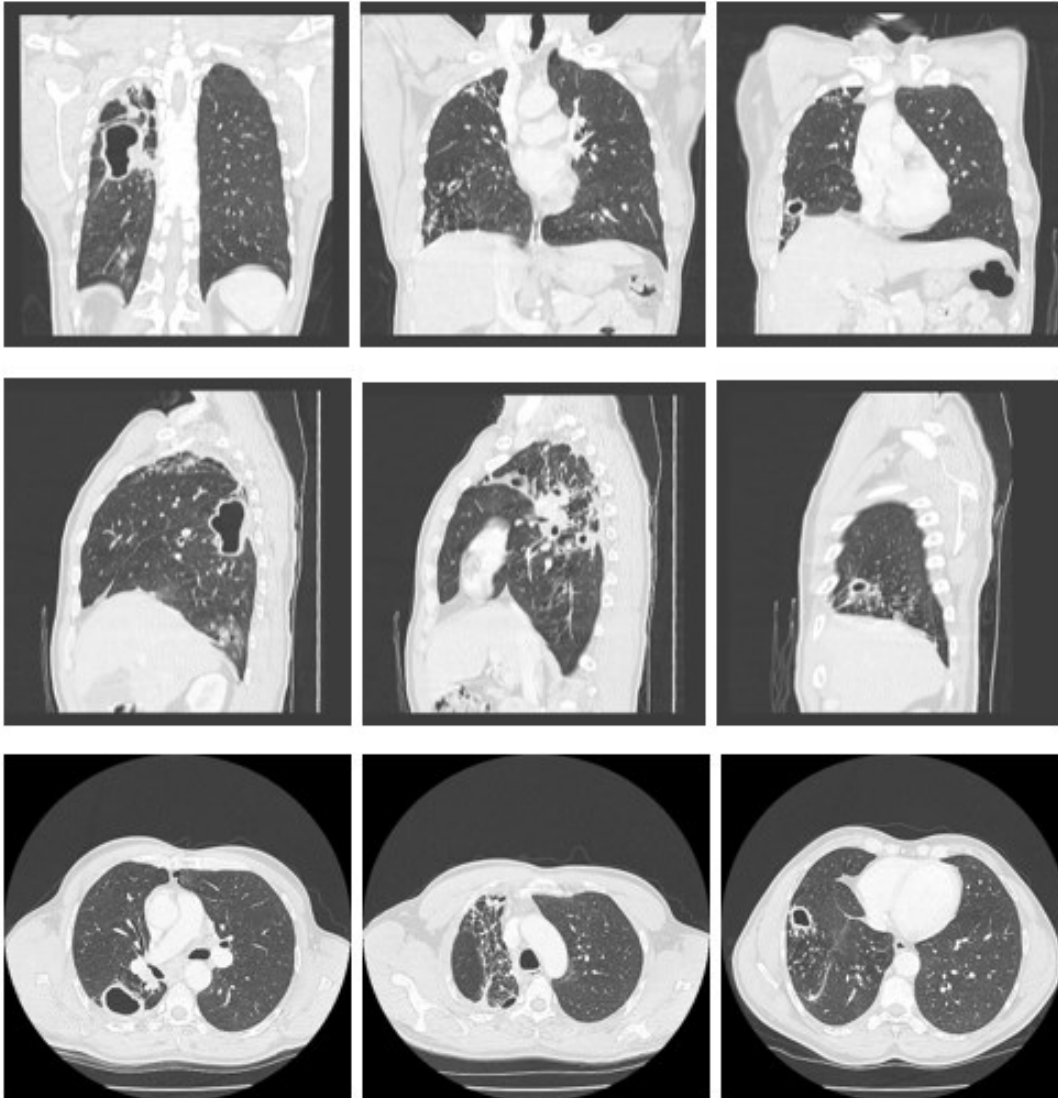
O método para a determinação da concentração inibitória mínima – do inglês, *minimal inhibitory concentration* (MIC) – tem sido a técnica de escolha para avaliar a suscetibilidade das MNT aos antimicrobianos. Pode ser realizada em macrodiluição ou

microdiluição, utilizando-se uma placa com 96 poços (BROWN-ELLIOTT; NASH; WALLACE, 2012; BROWN-ELLIOTT; WOODS, 2019).

### 1.2.7 Imagem

A infecção por MNT inclusive o tipo de MNT mais encontrado no mundo, o *M. avium* podem ter apresentações clínicas e radiológicas indistinguíveis das de TB, dificultando sua diferenciação e diagnóstico. Três tipos de padrões radiográficos ocorrem no MAC no pulmão. A forma cavitária (Figura 9), que é mais comum em idosos fumantes com DPOC (DALEY, 2017);

Figura 6 - Imagens de TC de tórax, com lesão fibrocavitária em paciente com MAC



TC de tórax com imagens coronais, sagitais e transversais de um paciente com MAC pulmonar fibrocavitário. Fonte: Imagens de paciente do estudo. Dados do autor.

A forma nodular bronquiectásicas (predominantemente em mulheres não fumantes na pós-menopausa), bronquiectasias bilaterais, múltiplos nódulos e aspecto de árvore em brotamento na TCAR, alguns também podem apresentar pequenas lesões cavitárias (Figura 10).

Figura 7 - Imagens de TC de tórax, com lesão bronquiectásica nodular em paciente com MAC



Fonte: Imagem de TC tórax paciente do estudo.

E a doença pulmonar por MNT causando um tipo de pneumonite de hipersensibilidade devido a MAC e *M. immunogenum* (YASIN et al., 2017). A identificação precisa de espécies de MNT é fundamental porque o manejo e tratamento de pacientes infectados e as ferramentas de controle epidemiológico empregadas devem refletir as espécies de micobactérias isoladas e suas fontes.

Nenhum padrão radiográfico é patognomônico para doença pulmonar MNT (GOLDENBERG et al., 2020).

As MNT podem se manifestar com inúmeras alterações radiológicas (ANJOS et al., 2020). Dois padrões radiográficos são comumente encontrados na doença pulmonar por MNT: doença fibrocavitária e bronquiectasia nodular. Uma combinação desses dois padrões radiográficos ou um padrão “misto” também pode ser visto. Doença pulmonar fibrocavitária da MNT: doença fibrocavitária ocorre em homens de meia idade ou mais velhos com doença pulmonar estrutural subjacente, como DPOC ou pneumoconiose. A doença fibrocavitária pode ser identificada na radiografia de tórax e é difícil distinguir da TB e de infecções fúngicas endêmicas, apenas com a radiografia. Esta apresentação é caracterizada por cavidades predominantemente no lobo superior, de paredes finas ou espessas com espessamento pleural circundante (PENNINGTON et al., 2021; YAN et al., 2022).

Para infecções por MNT de pele e tecidos moles (Figuras 14 e 15), exames de imagem radiográfica não são rotineiramente necessários para o diagnóstico, mas podem auxiliar na obtenção de material para microscopia e anatomopatológico, localizando um abscesso ou determinando se a infecção se estende para tecidos moles mais profundos ou osso adjacente, principalmente em situações em que a resposta ao tratamento é subótima. As características radiográficas da linfadenite por MNT incluem ecogenicidade diminuída no ultrassom, correspondendo a necrose liquefativa/cística intranodal, bem como uma massa nodal aumentada com necrose central na Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética. As características radiográficas comuns da osteomielite por MNT incluem osteólise permeativa, sequestro ósseo e periostite. As infecções articulares por MNT manifestam achados radiográficos que variam de osteopenia regional a erosões ósseas marginais e subcondrais (GARDINI et al., 2022; NOGUEIRA et al., 2021).

Figura 8 - Infecção da pele por *M. marinum*



Placa eritematosa e verrucosa, com nódulos e crostas, localizada nos 4º e 5º dedos, além do dorso da mão esquerda. Fonte: (SEIDEL et al., 2022), imagem do autor.

Figura 9 - Melhora clínica após 4 meses de tratamento.



Fonte: (SEIDEL et al., 2022), imagem do autor.

### 1.2.8 Tratamento

O manual, diretriz, que orientou e orienta grande parte das condutas seguidas em todo o mundo, inclusive aqui no Brasil, e usado para o tratamento de MNT em SC foi o organizado pela ATS/IDSA em 2007 (GRIFFITH et al., 2007a), que fornece as bases para os demais documentos que surgiram depois, e que orientam o uso de antibióticos contra as diversas infecções por MNT (DALEY et al., 2020; HAWORTH et al., 2017).

Apesar das doenças causadas por MNT não serem de notificação compulsória, no Brasil e em grande parte do mundo, elas apresentam importância do ponto de vista da saúde pública, já que, ao serem confundidas com a TB, acabam por gerar retratamentos por recidiva e muitas vezes sequelas pulmonares irreversíveis e irreparáveis (GOPALASWAMY et al., 2020).

Desse modo, todo caso que tenha sido identificado a partir do diagnóstico diferencial de TB, com teste de cultura e identificação da espécie, deve ser notificado no SITE-TB (<http://sitetb.saude.gov.br/>) para fins de acompanhamento, bem como para liberação dos medicamentos necessários ao tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021), com exceção dos casos de MNT por complicações por procedimento cirúrgico.

Os critérios necessários para iniciar o tratamento de doença pulmonar por MNT são os estabelecidos pela ATS/IDSA anteriormente relatados, clínica, imagem e achado etiológico (DALEY et al., 2020). Os critérios da ATS/IDSA foram baseados na experiência com patógenos respiratórios comuns e bem descritos, como MAC, *M. kansasii* e *M. abscessus* (GRIFFITH et al., 2007a). Deve-se lembrar sempre sobre a possibilidade de colonização do trato respiratório por MNT, sem doença evolutiva. O tratamento de patologias subjacentes deve ser otimizado antes de se tomar a decisão sobre o tratamento de MNT (BRODE et al., 2017; HENKLE; WINTHROP, 2015; MARTINIANO; NICK; DALEY, 2019).

Em imunocompetentes que apresentam lesão por MNT semelhante à da TB, acompanhada de critérios clínicos e laboratoriais, deve-se notificar e iniciar o tratamento o mais breve possível, mas deve-se lembrar que o resultado do agente etiológico não tuberculoso é demorado. No imunodeprimido com doença disseminada, o tratamento deve ser iniciado prontamente. A condição imunossupressora deve ser eliminada quando possível (p. ex., uso de imunobiológico). Nas pessoas com AIDS sem confirmação diagnóstica, deve ser dada cobertura tanto para TB como MAC, quando houver necessidade de tratamento empírico (SAÚDE, 2019).

As recomendações de esquemas terapêuticos para as principais espécies de MNT prevalentes em nosso meio, frequentemente relacionadas à doença pulmonar e/ou extrapulmonar seguem as recomendação dos manuais internacionais, e brasileiro para tratamento de doença não tuberculosa (DALEY et al., 2020; GRIFFITH et al., 2007a; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021)

Segue abaixo os esquemas terapêuticos de forma bastante simplificada para as espécies de MNT mais frequentes no Brasil e no mundo:

1) Tratamento para doença pulmonar por MAC (BRODE et al., 2020; DALEY, 2017; GRIFFITH; PHILLEY, 2017; PHILLEY; GRIFFITH, 2015) é recomendado o uso de Claritromicina, Rifampicina com Isoniazida e Etambutol por 12 meses após conversão bacteriológica (negativação do escarro), ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro (Tabela - 3).

Nas formas graves e cavitárias acrescentar o uso de Amicacina nos primeiros 3 a 6 meses, dependendo da evolução clínica.

Quando houver intolerância a Claritromicina ou FC, fazer uso de Azitromicina 500mg.

Em pacientes com HIV, quando houver incompatibilidade da utilização de Rifampicina com a TARV deverá ser utilizado a Rifabutina.

2) Tratamento de doença por *M. kansasii* (HUANG et al., 2020; SI; SHI, 2020) sem complicações (sem cavitações e paciente estável clinicamente) e sensível a Rifampicina, recomenda se uso de Rifampicina com Isoniazida mais Etambutol por 12 meses após a conversão bacteriológica (negativação do escarro) ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

Quando *M. kansasii* resistente a Rifampicina, sem complicações (sem cavitações e paciente estável clinicamente), indica-se uso de Isoniazida, Etambutol e Claritromicina. Na falta de teste de sensibilidade fazer uso de Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e Claritromicina.

Nas formas graves e cavitárias por *M. kansasii*. utilizar Rifampicina, Isoniazida com Etambutol e Claritromicina, associado a Amicacina por 3 a 6 meses dependendo da evolução clínica.

Em pacientes com HIV, quando houver incompatibilidade da utilização de Rifampicina com a TARV deverá ser utilizado a Rifabutina (Tabela – 3).

Tabela 3 - Regimes de tratamento recomendados para MAC e *M. kansasii* em doença pulmonar

Organismo	Nº de drogas	Tratamento de primeira escolha	Frequência das doses
<b>Complexo <i>M. avium</i> (MAC)</b>			
Bronquiectásica nodular	3	Azitromicina (claritromicina) Rifampicina (rifabutina) Etambutol	3 vezes na semana
Cavitária	≥3	Azitromicina (claritromicina) Rifampicina (rifabutina) Etambutol Amicacina IV <sup>1</sup>	Diariamente (pode ser usado 3 vezes na semana com aminoglicosídeos)
Refratária <sup>2</sup>	≥4	Azitromicina (claritromicina) Rifampicina (rifabutina) Ethambutol Suspensão inalatória de amicacina lipossomal ou amicacina IV (estreptomicina) <sup>1</sup>	Diariamente (pode ser usado 3 vezes na semana com aminoglicosídeos)
<b><i>M. kansasii</i></b>			
	3	Azitromicina (claritromicina) Rifampicina (rifabutina) Etambutol	Diariamente
	3	Azitromicina (claritromicina) Rifampicina (rifabutina) Etambutol	3 vezes na semana
	3	Isoniazida Rifampicina (rifabutina) Etambutol	Diariamente

<sup>1</sup> Considerar para doença cavitária, nodular/bronquiectásica extensa ou MAC resistente a macrolídeos. Amicacina ou estreptomicina podem ser administradas 3 vezes por semana

<sup>2</sup> Doença refratária é definida como cultura de escarro positiva após 6 meses de terapia baseada em diretrizes. A Suspensão Inalatória de Amicacina Lipossomal (ALIS) demonstrou melhorar conversão de cultura quando adicionada à terapia baseada em diretrizes em pacientes refratários ao tratamento com doença pulmonar MAC.

Fonte: modificado de (DALEY et al., 2020)

3) Tratamento de doença por bactérias do grupo *M. abscessus* o CMA, recomenda-se internação para as primeiras 4 a 8 semanas devido ao uso de antibióticos injetáveis (GRIFFITH; DALEY, 2022; KASPERBAUER; DE GROOTE, 2015; KIM; SINTCHENKO; ALFFENAAR, 2019; KOH et al., 2017).

Fase de ataque: Amicacina injetável (3x/semana), com Tigeciclina e um carbapenêmico (Imipenem ou Ertapenem ou Meropenem), associado Claritromicina e Clofazimina (esquema atual preconizado pelo MS do Brasil) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Esta fase tem duração de 1 a 3 meses, dependendo da evolução clínica do paciente, efeitos colaterais.



Fase de manutenção: Amicacina inalatória, com Claritromicina, Clofazimina, e Moxifloxacino por 12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro.

Alguns medicamentos com MICs relativamente baixos para *M. abscessus*, como Cefoxitina, Imipenem e Linezolida, apresentam desempenho imprevisível, embora dados limitados sugerem que o Imipenem pode oferecer alguma vantagem (GRIFFITH; DALEY, 2022).

Tabela 4 - Regimes de tratamento recomendados para o complexo *Mycobacterium abscessus* em Doença Pulmonar

<i>M. abscessus</i>	Regime de antibiótico
Claritromicina sensíveis	<p><b>Fase inicial: ≥1 mês</b>            Amicacina intravenosa 15mg/kg diariamente ou 3x por semana e tigeciclina intravenosa 50 mg duas vezes ao dia e quando tolerado</p> <p>Imipenem intravenosa 1g duas vezes ao dia quando tolerado            Claritromicina 500 mg duas vezes ao dia ou azitromicina oral 250-500mg diariamente</p> <p><b>Fase contínua:</b>            Amicacina nebulizada† e claritromicina oral 500 mg duas vezes ao dia ou azitromicina 250-500mg diariamente.            1-3 dos seguintes antibióticos guiados por drogas com resultados suscetíveis e tolerantes para o paciente:            Clofazimina oral 50-100mg por dia§            Linezolida oral 600mg uma ou duas vezes ao dia            Minociclina oral 100mg duas vezes ao dia            Moxifloxacino oral 400mg por dia            Cotrimoxazol oral 960mg duas vezes ao dia</p>
Claritromicina resistente	<p><b>Fase inicial: ≥1 mês</b>            Amicacina intravenosa 15 mg/kg uma vez ao dia ou três vezes por semana</p> <p>E tigeciclina intravenosa 50mg duas vezes ao dia quando tolerado            E imipenem intravenosa 1g duas vezes ao dia</p> <p><b>Fase contínua:</b>            Amicacina nebulizada            2-4 dos seguintes antibióticos guiados por resultados suscetíveis e tolerantes para o paciente:            Clofazimina oral 50-100mg por dia§            Linezolida oral 600mg uma ou duas vezes ao dia            Minociclina oral 100mg duas vezes ao dia            Moxifloxacino oral 400mg por dia            Cotrimoxazol oral 960mg duas vezes ao dia</p>

Devido às taxas de resposta mais baixas em pacientes com resistência a macrolídeo e maior eficácia dos antibióticos administrados por via intravenosa, prolongar a duração da terapia de antibiótico intravenoso para 3-6 meses pode ser a melhor estratégia de tratamento neste subgrupo de pacientes.  
 †Substituir amicacina intravenosa/nebulizada por um antibiótico alternativo se a infecção por *M. abscessus* é resistente à amicacina (ou seja, concentração inibitória mínima >64mg/L ou conhecido por ter uma mutação do gene 16S rRNA conferindo resistência a amicacina).  
 §Iniciar clofazimina durante a fase inicial do tratamento se tolerado como estado de equilíbrio as concentrações séricas que podem não ser alcançadas até ≥30 dias de tratamento.

4) Tratamento de doença por bactérias do Complexo *M. fortuitum* (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. neworleansense*, *M. boenickei*, *M. houstonense*, *M. brisbanense*, *M. septicum*, e *M. setense*) (BROWN-ELLIOTT; PHILLEY, 2017) e do grupo *M. chelonae* (*M. chelonae chelonae*, *M. chelonae bovis* e *M. chelonae gwanakae*) (TURENNE, 2019a). Indicado o uso de tratamento em duas fases (KASPERBAUER; DE GROOTE, 2015):

Fase de ataque: Amicacina injetável (3x/semana), junto com Claritromicina e Moxifloxacino por 3 meses;

Fase de manutenção: Claritromicina e Moxifloxacino por 12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

O tratamento da infecção por MNT é prolongado, associado a efeitos adversos com muita frequência, e tem sucesso variável. Uma pesquisa com mais de 3.590 médicos revelou que a maioria dos médicos não seguem as recomendações para tratamento de MAC e *M. abscessus*, apenas 9,2% dos pacientes de países europeus e 41,9% dos pacientes do Japão receberam mais de 6 meses de tratamento com Macrolídeo, Rifamicina e Etambutol. Muitos pacientes usaram Fluoroquinolonas para MAC e *M. abscessus*, apesar da falta de eficácia *in vitro* e *in vivo* (VAN INGEN et al., 2017). O uso de regimes de Macrolídeos com Quinolonas tem sido associado ao surgimento de resistência aos Macrolídeos (GRIFFITH et al., 2006)

Para as espécies de MNT de menor prevalência, considerar como base de tratamento, para MCL, as recomendações terapêuticas para MAC e, para MCR, as recomendações terapêuticas para CMA. Para outros tipos de MNT não descritas, o esquema de tratamento deverá ser avaliado individualmente, juntamente com especialistas do SITE-TB (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Alguns pacientes podem ser manejados sem antibiótico para MNT pulmonar, apenas com tratamento da doença de base (FC, bronquiectasias, DPOC), manutenção de terapia por períodos prolongados, com uso contínuo é necessário em alguns pacientes com doença bronquiectásica nodular onde o controle da doença pode ser o objetivo, mais do que a cura. Deve-se considerar a opção de cirurgia nos casos de falha terapêutica, doença cavitária, hemoptise, e resistência a antibióticos (HAWORTH et al., 2017).

Em revisão sistemática e metanálise a clofazimina (Cfz) mostrou excelente suscetibilidade *in vitro* de MAC e CMA, com apenas 9,0% e 16,0% dos isolados de MAC e CMA respectivamente, mostrando-se resistentes a Cfz. A taxa de resistência *in vitro* a Cfz

variou de 0% a 95% em diferentes estudos (HAJIKHANI et al., 2021). A Cfz estava entre as drogas mais eficazes contra isolados de CMA em alguns estudos (SINGH et al., 2014). No entanto, a resistência poderia chegar a 95%, de acordo com um estudo realizado na China (SINGH et al., 2014).

Bedaquilina é um novo antimicrobiano aprovado contra o tratamento de TB-MDR pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) e já usado em muitos países inclusive no Brasil para falência do tratamento da TB-MDR. Pode ser usada em tratamento de MNT em pacientes com MAC ou *M. abscessus* que falharam na primeira linha de tratamento. Apesar da atividade *in vitro* promissora, inclusive contra cepas resistentes a macrolídeos, a bedaquilina é bacteriostática e uma opção para pacientes que não usam macrolídeos, pois estes reduzem sua capacidade de ação (GILL; DOMINIC; TIBERI, 2021).

Em estudo que avaliou a eficácia e segurança do uso de suspensão de Amicacina Lipossomal Inalada (*Amikacin Liposome Inhalation Suspension* - ALIS), adicionado à terapia padrão baseada em diretrizes em pacientes com doença pulmonar MAC refratária, alcançou significativamente maior conversão de cultura no mês 6 do que tratamento habitual sozinho, com taxas comparáveis de eventos adversos (GRIFFITH et al., 2018). ALIS já se encontra como droga indicada em esquemas terapêuticos de resgate em diretrizes internacionais, mas ainda não está disponível no Brasil.

Em artigo de revisão de Kumar e colaboradores 2022, há uma descrição de uma série de drogas e tratamento que estão em estudo e mostram algum tipo de atividade contra o MNT. Entre elas estão: a associação de Bedaquilina com Clofazimina, Tedizolida (para MAC), Omadaciclina (testes para MCR), Evaciclina (com indicação para CMA), associação de betalactâmicos (Ceftazidima com Imipenem ou Ceftarolina; Amoxicilina com Imipenem; Cefoxetina com Imipenem e Ceftarolina com Imipenem) para CMA; antibióticos inalados outros diferentes da Amicacina Lipossomal (Imipenem e Cilastina, Tigeciclina, Clofazimina); Interferon Gama (inalado ou intramuscular para MAC); Fator Estimulante de Colônia Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF, inalado para Fibrose Cística com CMA); Oxído Nítrico (ON) inalado (testes para CMA); Benzimidazoles (ação contra várias espécies de MNT) e Terapia de Engenharia com Bacteriófago (CMA em FC) (KUMAR et al., 2022).

### *1.2.8.1 Tratamento Cirúrgico em Doença pulmonar por MNT*

Indicação de cirurgia deve ser considerada em certos casos com a discussão entre a equipe clínica e um cirurgião que preferencialmente tenha experiência em doenças micobacterianas (DALEY et al., 2020). Uma das indicações de cirurgia incluem aqueles que falharam no tratamento médico, têm doença cavitária, resistência a medicamentos, hemoptise ou bronquiectasia grave (GILL; DOMINIC; TIBERI, 2021).

Uma revisão retrospectiva de 108 pacientes que receberam ressecção pulmonar adjuvante para doença pulmonar por MAC, em dois hospitais japoneses, se encontrou 83% de pacientes tratados com sucesso (cultura convertida sem recorrência no período de acompanhamento) (YAMADA et al., 2019). Em trabalho recente publicado na revista *Chest*, que analisou 105 pacientes, 98% estavam em tratamento com esquema com vários antibióticos, é sugerido que para definir um tempo ideal de tratamento antes e após cirurgia, e o momento ideal da ressecção pulmonar, sejam criados estudos multicêntricos (KU et al., 2022).

### *1.2.8.2 Tratamento de MNT extrapulmonar*

Intervenção cirúrgica para infecções extrapulmonares por MNT, como pele/tecidos moles, musculoesqueléticos e linfadenite, como desbridamentos de feridas, excisão de nódulos e drenagem de abscessos são necessários e importantes no tratamento e muitas vezes também necessárias para o diagnóstico destas infecções (PENNINGTON et al., 2021). Tratamento de infecções por MNT em pele ou tecido celular subcutâneo normalmente requer o uso de pelo menos 2 drogas em combinação. A decisão de quais medicamentos e quantos medicamentos usar, embora idealmente deva ser guiado por testes de suscetibilidade (TS), muitas vezes é baseado em experiência e opinião de especialistas em vez de evidências de ensaios clínicos.

O número de antimicrobianos necessários para tratar uma infecção por MNT depende da gravidade da doença, quanto mais grave a doença, mais antibióticos (MISCH; SADDLER; DAVIS, 2018).

A revisão da linfadenite pediátrica por MNT cervicofacial relatou taxas médias de cura ajustadas de 98,7%, 73,2% e 70,4% para excisão completa, antibioticoterapia e tratamento conservador, respectivamente. O regime de tratamento ideal para linfadenite por

MAC permanece indefinido, mas a terapia combinada, incluindo Claritromicina e Rifampicina e/ou Etambutol, pode ser benéfica (LINDEBOOM et al., 2007).

A doença disseminada por MNT ocorre predominantemente em pacientes com infecção avançada pelo HIV. Embora a incidência nesses pacientes tenha diminuído desde a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa, a doença disseminada por MNT ainda é observada em pacientes com HIV que têm contagens de LT CD4+ <50 células/mm<sup>3</sup>. O Tratamento para MAC que é o principal agente etiológico, deve ser feito com Rifampicina, Etambutol e Claritromicina (BENSON et al., 2003). O tratamento da doença disseminada por MNT geralmente requer 6 a 12 meses após a restauração imune (GOPALASWAMY et al., 2021).

### 1.2.9 Prognóstico

Num estudo realizado na Coreia do Sul, as taxas globais de mortalidade cumulativa de 5, 10 e 15 anos para todos os 1.445 pacientes, seguidos entre 1997 e 2013, foram 12,4%, 24,0% e 36,4%, respectivamente. Durante o período de acompanhamento, 283 (20%) dos pacientes do estudo morreram. As taxas de mortalidade não diferiram entre os grupos tratado e não tratado e a mortalidade era relacionada ao organismo etiológico da doença pulmonar (*M. abscessus* e intracelulares tinham maior risco), doença cavitária e certas características demográficas como sexo masculino, > 65 anos, e IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup> aumentavam a chance de um pior desfecho (JHUN et al., 2020a).

### 1.2.10 Prevenção

Aproximadamente 75% das espécies isoladas tem como principal reservatório ambiental a água, sugerindo como possíveis rotas de transmissão águas de abastecimento municipais, sistemas de distribuição de água potável, e/ou encanamentos domésticos, comerciais ou institucionais (FALKINHAM, 2021) . Medidas para evitar a exposição, incluindo limpar chuveiros, torneiras e remover aeradores, têm sido recomendadas para espécies como *M. avium*, *M. abscessus* e *M. kansasii*, MNT fortemente associadas a formação de biofilme e a infecções respiratórias adquiridas por inalação de água e aerossóis domésticos (HONDA et al., 2016; THOMSON et al., 2013).

Desconhecemos medidas de prevenção com uso de medicação para pacientes com fatores de risco e exposição a possíveis fômites inalados, como se realiza para o tratamento de TB Latente, mas questiono se a recomendação de uso de macrolídeos para pacientes com

bronquiectasias (PEREIRA et al., 2019), sendo que bronquiectasias é um fator de risco com elevada proporção de infecção por MNT (SHTEINBERG et al., 2018), não tenha alguma resposta preventiva a infecção por MNT

No paciente com HIV, LT CD4+ < 50 células/mm<sup>3</sup>, é indicada a prevenção de infecção oportunista por MAC. No Brasil o ministério da saúde indica profilaxia para MNT com 1.200 mg a 1.500 mg de Azitromicina por semana (1ª opção), ou Claritromicina 500 mg 2 x ao dia (2ª opção), com manutenção até que a contagem de LT CD4+ estiver > 100 céls/mm<sup>3</sup> por mais de 3 meses. Reintroduzir profilaxia se LT CD4+ for <50 mm<sup>3</sup> (BRASIL, 2018). Em casos em que o paciente já ficou doente por MNT, após infecção por MAC deverá receber como tratamento de primeira opção com Claritromicina 500 mg 2 vezes ao dia junto com Etambutol 15mg/kg/dia (máximo 1.200mg/ dia); segunda opção de Azitromicina 500mg 1 vez ao dia junto com Etambutol 15mg/kg/dia (máx. 1.200mg/dia). Deve-se suspender esse tratamento quando houver boa resposta à terapia antirretroviral (TARV), após um ano de tratamento para CMA, na ausência de sintomas e LT CD4+ >100 células/ mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses, e deve-se reintroduzir se LT CD4+ for <100 células/mm<sup>3</sup> (BRASIL, 2018).

### 1.3 JUSTIFICATIVA

Vários estudos realizados em diferentes partes do mundo indicam que as infecções por MNT são um problema emergente de saúde global (DONOHUE, 2021; GOPALASWAMY et al., 2020; HOEFSLOOT et al., 2013; SHAO et al., 2015; UMRAO et al., 2016; WINTHROP et al., 2020). No Brasil os dados são escassos, mas apontam na mesma direção. Em relação ao estado de SC, não existem dados epidemiológicos publicados sobre infecções por MNT. Além disso, os poucos dados do nosso país apresentam diferentes prevalências regionais de espécies de MNT envolvidas em infecções (CARNEIRO et al., 2018b; DE MELLO et al., 2013; GUIOTI PUGA et al., 2018; MONTEIRO et al., 2018b). Sendo o Brasil um país de dimensões continentais, as diferenças demográficas devem ser consideradas junto com a compreensão da história natural desses pacientes em um contexto regional. Dessa forma, nosso estudo será o primeiro a realizar uma análise detalhada das infecções por MNT em SC, considerando todos os casos atendidos no Centro de Referência dessas infecções desde a instauração de um ambulatório específico para tratamento dessas micobactérias no HNR. Esses dados serão disponibilizados para auxiliar no planejamento de melhorias no diagnóstico, tratamento e prevenção de infecção por MNT, assim como para melhorar o entendimento da epidemiologia e circulação desses microrganismos em SC.

## 1.4 HIPÓTESE

As infecções por MNT em SC apresentam características diferentes em termos de circulação de microrganismos, quadros clínicos e desfechos clínicos diferentes aos relatados em outras regiões do Brasil.

## 1.5 OBJETIVOS

### 1.5.1 Objetivo Geral

Descrever características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, radiológicas e terapêuticas de casos de MNT atendidos no centro de referência de doenças infectocontagiosas e pulmonares de SC do HNR.

### 1.5.2 Objetivos Específicos

- a. Estudar retrospectivamente os casos de MNT atendidos no HNR entre 2010 e 2018.
- b. Caracterizar os casos de MNT segundo etiologia e distribuição geográfica.
- c. Descrever os fatores de risco e comorbidades segundo os tipos de infecção por MNT (pulmonar e extrapulmonar).
- d. Comparar a idade e o sexo entre pacientes com e sem doença e com doença pulmonar e extrapulmonar.
- e. Descrever os tipos de alteração radiológicas segundo os tipos infecção por MNT (pulmonar e extrapulmonar).
- f. Descrever os desfechos clínicos (cura ou óbito) segundo as espécies de MNT e o tratamento antimicrobiano utilizado.
- g. Descrever os tipos de alteração radiológicas segundo os desfechos clínicos em pacientes com MNT pulmonar.
- h. Comparar características demográficas, radiológicas e desfechos clínicos entre casos de infecção pelo complexo *M. abscessus* e por outras espécies de MNT de pacientes com doença pulmonar.
- i. Comparar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de infecção por MNT de SC com a literatura mundial e brasileira.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo e analítico do tipo coorte retrospectiva, utilizando dados de todos os pacientes com avaliação para infecção pulmonar e extrapulmonar por MNT acompanhados entre os anos de 2010 e 2018, no Hospital Nereu Ramos, Florianópolis, SC.

### 2.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto in extenso, foi submetido ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos para a sua aprovação, com anuência da Direção do Hospital Nereu Ramos, da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário (HU) – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e da Coordenação de Ensino e Pesquisa do Laboratório Central (LACEN)/SC, antes do início do trabalho, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) – UFSC sob o Certificado de apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 10950919.5.0000.0121 (ANEXO-1). Todos os participantes do estudo foram convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE-A) ao serem incluídos.

### 2.3 PARTICIPANTES

Pacientes com investigação de infecção por MNT atendidos entre os anos de 2010 e 2018 no Ambulatório de MNT do Hospital Nereu Ramos.

#### 2.3.1 Critérios de inclusão

O critério de inclusão dos pacientes seguiu o preconizado pela ATS/IDSA de infecção pulmonar por MNT (GRIFFITH et al., 2007a), o qual indica ter quadro clínico compatível com doença (sintomatologia de tosse, febre, emagrecimento, dispneia ou piora desta, expectoração e ou sudorese), quadro radiológico pulmonar que possa significar doença e laboratorial, esse último confirmado com culturas positivas em duas amostras diferentes de escarro, ou uma amostra nobre (por ex., broncoscopia, biopsia pulmonar, outra).

Os casos extrapulmonares de doença MNT foram categorizados como: pele e tecidos moles; disseminado; linfadenite; infecções ósseas e relacionadas a cirurgia.



Para os casos disseminados, foi considerado quando houve o isolamento de MNT a partir de sangue, medula óssea ou outros fluidos corporais estéreis no local, tais como o local da coluna vertebral. Caso de linfadenite foi definido como isolamento de MNT de uma biópsia de linfonodo ou aspirado. A categoria de osso e articulação foi utilizada para biópsia óssea positiva ou culturas de fluidos articulares.

Foram incluídos somente os pacientes que aceitaram o convite para participar da pesquisa, e assinaram o TCLE.

Abaixo seguem os critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos (ambos requeridos) para doença pulmonar por MNT de forma mais específica:

Critérios clínicos:

- a. Sintomas respiratórios
- b. Sintomas sistêmicos,
- c. Exclusão apropriada de outros diagnósticos.

Critérios Radiológicos:

Opacidades nodulares ou cavitárias na radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de alta resolução que mostra bronquiectasia multifocal com múltiplos pequenos nódulos.

Critérios microbiológicos:

- a. A cultura positiva para MNT em, pelo menos, duas amostras separadas de expectoração espontânea (escarro) ou:
- b. Cultura positiva resultante de pelo menos uma amostra de lavagem brônquica ou:
- c. Biópsia transbrônquica ou outra pulmonar com características histopatológicas micobacterianas (inflamação granulomatosa ou BAAR) e cultura positiva para MNT ou biópsia mostrando características histopatológicas micobacterianas (inflamação granulomatosa ou BAAR) e um ou mais escarros ou lavados brônquicos com cultura positiva para MNT;

### 2.3.2 Critérios de exclusão

- a. Não aceitar participar da pesquisa.
- b. Não preencher os critérios da ATS/IDSA (ambos clínicos, radiológicos e microbiológicos).

## 2.4 PROCEDIMENTOS

Ao longo do estudo, os dados foram coletados por meio de revisão dos prontuários e de questionário (APÊNDICE-B) com base nas variáveis abaixo citadas.

Dessa forma, nenhum exame complementar (invasivo ou não invasivo) e nenhuma amostra biológica foi solicitada pelo presente projeto de pesquisa, sendo unicamente empregados os dados dos prontuários descrevendo o fluxo normal e espontâneo de atendimento dos pacientes do HNR.

## 2.5 VARIÁVEIS

**Sexo:** masculino e feminino;

**Idade no diagnóstico:** em anos completos (data da coleta do exame que confirma diagnóstico microbiológico);

**Peso:** em quilogramas (kg);

**Altura:** em centímetros (cm);

**Índice de Massa Corpórea (IMC):** em kg/cm<sup>2</sup>;

**Tabagismo:** Fumante, Ex-fumante ou Não fumante;

**Cidade de procedência:** cidade onde está morando;

**Comorbidades:** Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV); Câncer; Bronquiectasias não fibrocísticas; FC; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); Asma; Tromboembolismo Pulmonar (TEP); Amiloidose; Diabetes Mellitus (DM); Baixo peso; Colagenoses – Artrite Reumatóide (AR), Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), Síndrome de Sjögren; Implante de prótese mamária; Cirurgia plástica; Sem comorbidades;

### **Achados clínicos**

**Sintomas respiratórios (sim ou não):** Tosse; Hemoptise; Dispneia; Dor torácica; Expectoração; Outros;

**Sintomas sistêmicos (sim ou não):** Febre; Emagrecimento; Sudorese; Linfadenopatia; Assintomático; Outros.

**Espécie de MNT:** Descrever tipos achados;

**Amostra clínica:** Escarro; Lavado Brônquico ou Lavado Broncoalveolar (LBA); Biópsia (descrever local); Secreção (descrever local); Hemocultura; Outros.

**Método de análise amostra:** Cultura; PCR; Outro;

**Número de amostras positivas:** Descrever o número e tipo de amostras;

**Forma clínica:** Pulmonar; Disseminada; Outro (descrever sítio);

**Tratamento prévio de TB:** Nunca tratou; Sim – tratamento completo; Sim – tratamento incompleto (suspensão);

**Radiologia:** Somente radiografia de tórax; Tem tomografia tórax (TC);

**Imagens:** Doença Cavitária; Fibronodular; Bronquiectasias; Derrame pleural; Normal; Não realizado;

**Tratamento MNT:** Sim; Não;

**Cirurgia para tratamento MNT:** Sim; Não;

**Antibióticos:** Claritromicina; Etambutol; Rifampicina; Azitromicina; Pirazinamida; Isoniazida; Moxifloxacino; Ciprofloxacino; Levofloxacino; Tigeciclina; Amicacina; Estreptomicina; Imipenem; Meropenem; Terizidona; Sulfametoxazol e Trimetoprima (SMT/TMT); Doxiciclina; Cefoxitina; Rifabutina; Garamicina; Etionamida; Outros;

**Tempo de tratamento:** descrevendo em meses o tempo de uso;

**Desfechos clínicos:** Cura; Óbito; Em tratamento; Falência; Perda de seguimento; Abandono; Não quer tratar; Sem indicação de tratamento

Desfecho de cura, foi definida quando paciente tinha um ano de culturas negativas, com suspensão de tratamento e seguimento do paciente por mais 2 anos, com acompanhamento dos sintomas, imagem, e culturas negativas (quando não havia possibilidade de coleta de escarro, utilizamos avaliação clínica e imagem, e se necessário lavado broncoalveolar no caso de sintomas retornarem para verificar possibilidade de recidiva). Perda de seguimento descrito quando iniciado tratamento paciente não retornava e não tínhamos mais contato ou conhecimento do desfecho do caso. Falência definido quando após 1 ano de tratamento paciente persistia com cultura positiva. Óbito registro no prontuário, ou notificado. Não quis tratar, tivemos um paciente que ficou sendo acompanhado com escarros, optando por não tratar MNT (foi incluído no grupo de doença pulmonar por MNT). Abandono de tratamento considerado quando paciente parou de tomar a medicação por conta própria, e escarro permaneceu positivo. Recidiva, considerado quando após parada das medicações, escarros que haviam se tornado negativos, voltem a positivar.

## 2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram armazenados no Excel – Pacote Office 365 (Microsoft, WA, EUA) e analisados utilizando o Software R. As variáveis numéricas foram descritas por média e desvio-padrão (DP), enquanto as variáveis categóricas foram descritas a partir da distribuição de frequências absoluta e relativa. Para o grupo de pacientes com doença

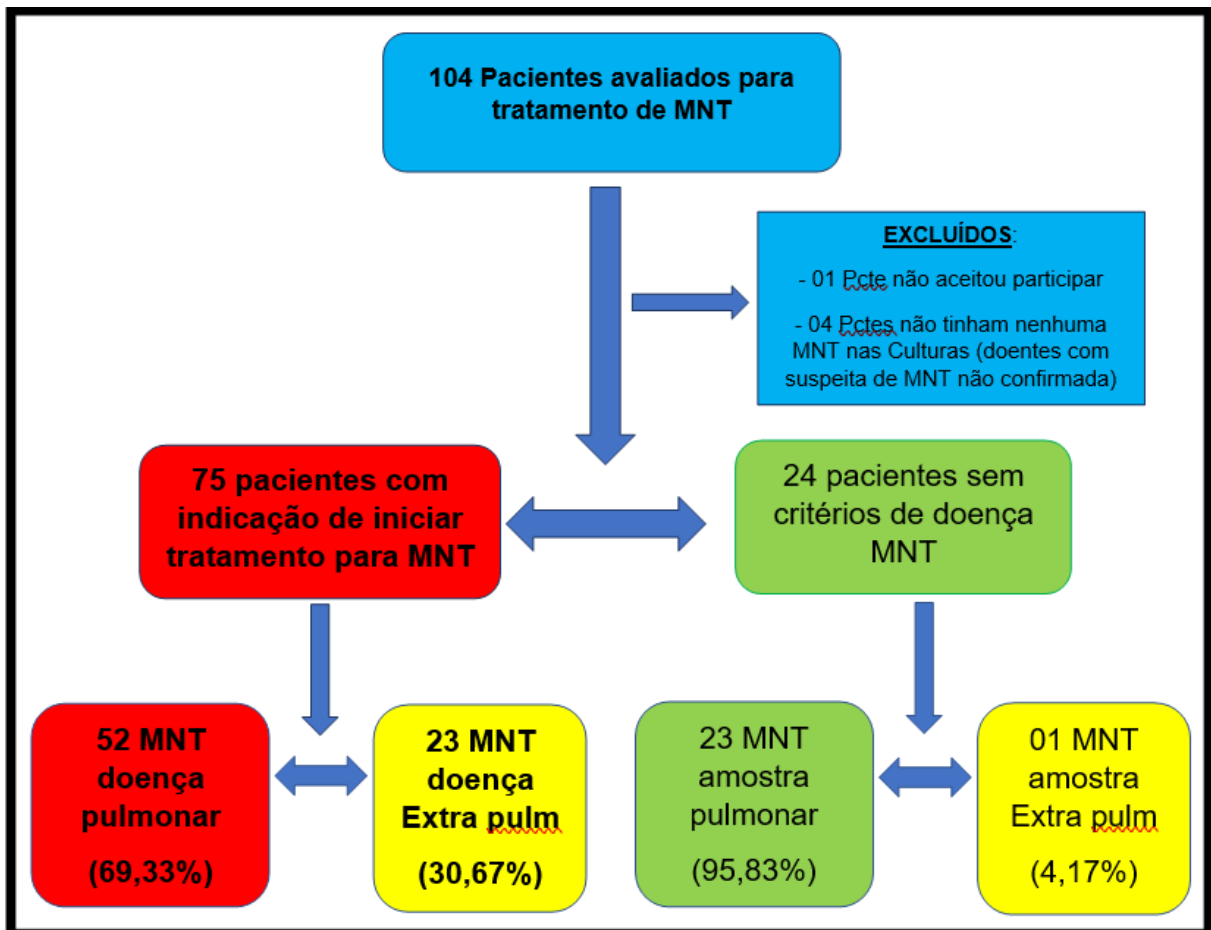
pulmonar, realizou-se a comparação de variáveis demográficas (sexo e idade) e correspondentes à presença de comorbidades, sintomas, tratamento prévio para tuberculose, resultado de imagem de tomografia de tórax e desfecho clínico entre indivíduos com infecção por micobactérias não tuberculosas (MNT) do Complexo *M. avium* (MAC) e Complexo *M. abscessus* (CMA). Para esse mesmo grupo de pacientes, avaliou-se a associação entre resultado de imagem de tomografia de tórax e desfecho clínico. Adicionalmente, as variáveis idade e sexo foram comparadas entre pacientes com e sem doença por MNT, bem como entre aqueles com doença pulmonar e extrapulmonar.

A comparação da idade foi realizada a partir do teste t de Student para amostras independentes e a comparação das variáveis categóricas por meio do teste Qui-quadrado ou do teste Exato de Fisher (se frequência absoluta de casos menor que 5 para alguma das caselas das tabelas de contingência analisadas). Para ambos os testes o nível de significância adotado foi de 5%. Para as variáveis categóricas, calculou-se a Razão de Prevalência (RP) e respectivo Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) para a comparação dos grupos de micobactérias não tuberculosas do Complexo *M. avium* (MAC) e do Complexo *M. abscessus* (CMA), bem como para a comparação dos desfechos clínicos (cura e não cura – óbito, falência, recidiva ou não tratamento).

### 3. RESULTADOS

Entre os anos de 2010 e 2018, foram recuperados os registros de 104 pacientes com avaliação no ambulatório de micobacteriose atípica do Hospital Nereu Ramos, investigados sobre possibilidade de doença por MNT conforme critérios da ATS/IDSA. Destes, quatro pacientes não apresentaram infecção por MNT, e um paciente com doença por MNT não aceitou participar do estudo (Figura 16).

Figura 10 - Fluxograma de seleção e inclusão de pacientes no estudo de MNT em centro de referência do Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.



Fonte: Dados do autor

### 3.1 SELEÇÃO E ANÁLISE TOTAL DOS CASOS DE MNT

Dos pacientes atendidos entre o período de 2010 e 2018 com diagnóstico de MNT, 75 apresentaram doença com indicação de tratamento segundo critérios da ATS/IDSA. Desses, 52 (69,33%) tinham acometimento pulmonar, e 23 (30,67%) infecção por MNT extrapulmonar. Houve também 24 pacientes que tinham sido descritos em prontuário com achados de MNT, para os quais a doença causada por este microrganismo foi descartada (Tabela 5).

Tabela 5 – Descrição dos casos de infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT) segundo local do achado e ocorrência de doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Local do achado MNT	Doença	Não doença
	n (%)	n (%)
Pulmonar	52 (69,33)	23 (95,83)
Extrapulmonar	23 (30,67)	1 (4,17)
<b>Total</b>	<b>75 (100,00)</b>	<b>24 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

Dos 23 pacientes com doença extrapulmonar, todos tiveram indicação de tratamento para infecção por MNT. Destes, 10 (43,47%) casos foram de doença disseminada, e 09 (39,13%) de pós cirurgia de mama (Tabela 6).

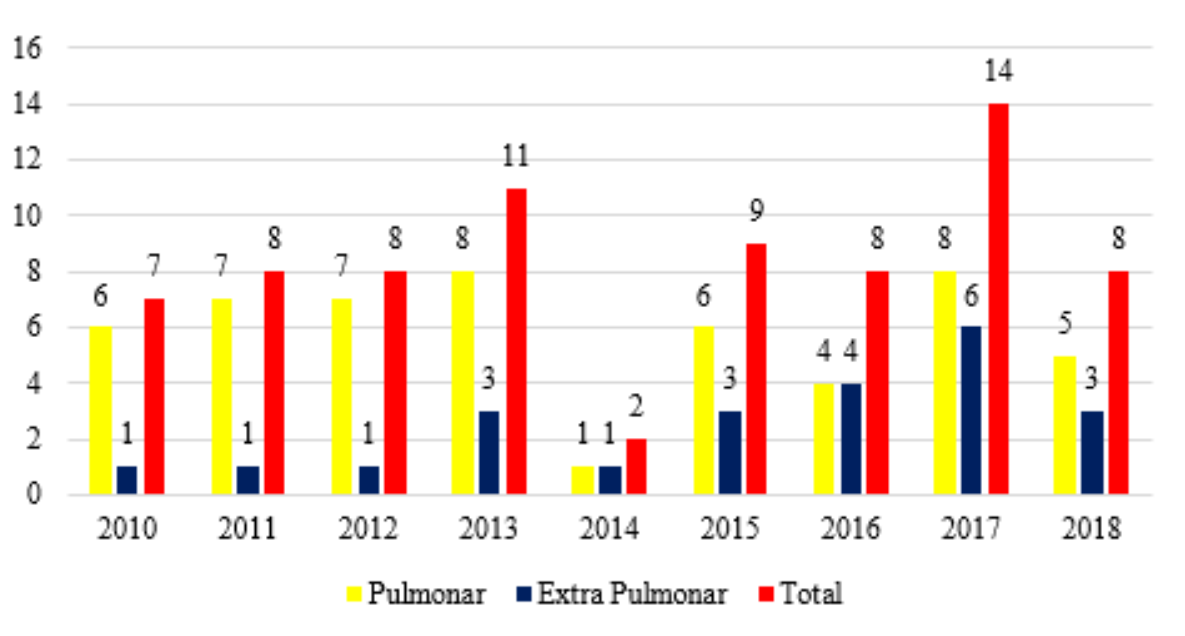
Tabela 6 – Localização extrapulmonar (EP) detalhada do achado da MNT segundo ocorrência de doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Variáveis	MNT EP doença	MNT EP sem doença
	n (%)	n (%)
Disseminada	10 (43,47)	-
Mama	9 (39,13)	-
Pele e subcutâneo	2 (8,70)	1 (100,00)
Ganglionar	1 (4,35)	-
Óssea	1 (4,35)	-
<b>Total</b>	<b>23 (100,00)</b>	<b>1 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

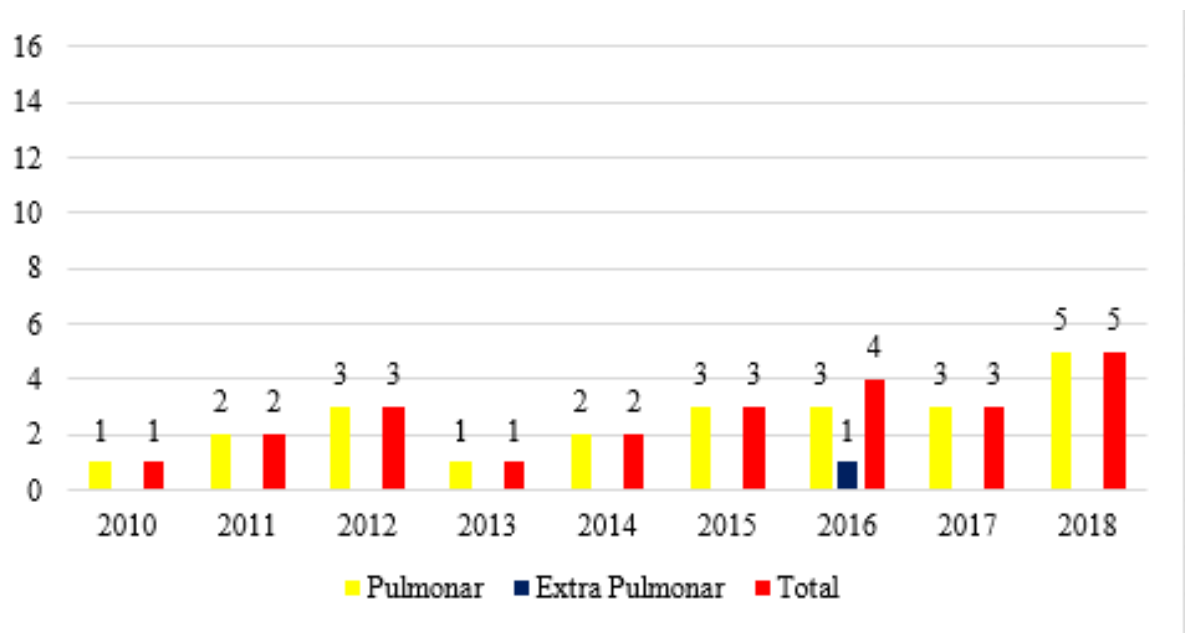
As Figuras 17 e 18 apresentam a distribuição dos casos de MNT doença e não doença, respectivamente, nos anos de 2010 a 2018.

Figura 11 – Casos de infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT) com doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.



Fonte: Dados do autor

Figura 12 – Casos de infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT) sem doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.



Fonte: Dados do autor

### 3.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

A média de idade dos pacientes com infecção por MNT (pulmonar ou extrapulmonar), foi de 50,85 anos com desvio padrão de +/- 17,8 anos. Nos casos de achado de MNT, mas sem critérios para doença, a média de idade foi de 54,5 anos com DP +/- 12,7 anos (p-valor = 0,276, para o teste t de Student aplicado a comparação das médias de idade).

A maioria dos casos de MNT doença era do sexo feminino (n= 42; 56%), diferente do predomínio de homens (n= 14; 58,33%) em pacientes sem doença por MNT. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa (p-valor = 0,221) para o teste qui-quadrado aplicado a comparação da distribuição de frequências do sexo entre os grupos de pacientes com e sem doença (Tabela 4; Figuras 5 e 6).

A Grande Florianópolis foi a macrorregião que apresentou o maior número de casos, tanto de doentes (n= 39; 52,00%) como de não doentes (n= 15; 62,5%), seguida da região sul de SC (n = 9; 12,00%) e do Vale do Itajaí (n= 9; 12,00%). A Foz do Rio Itajaí, ocupou o terceiro lugar, com 8 (10,66%) casos. Não tivemos nenhum paciente com achado de MNT investigado nas regiões do Planalto Norte e Serra Catarinense (Tabela 7; Figura 19 e 20).

Tabela 7 – Descrição das **características sociodemográficas** de pacientes com achado de MNT **com e sem doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

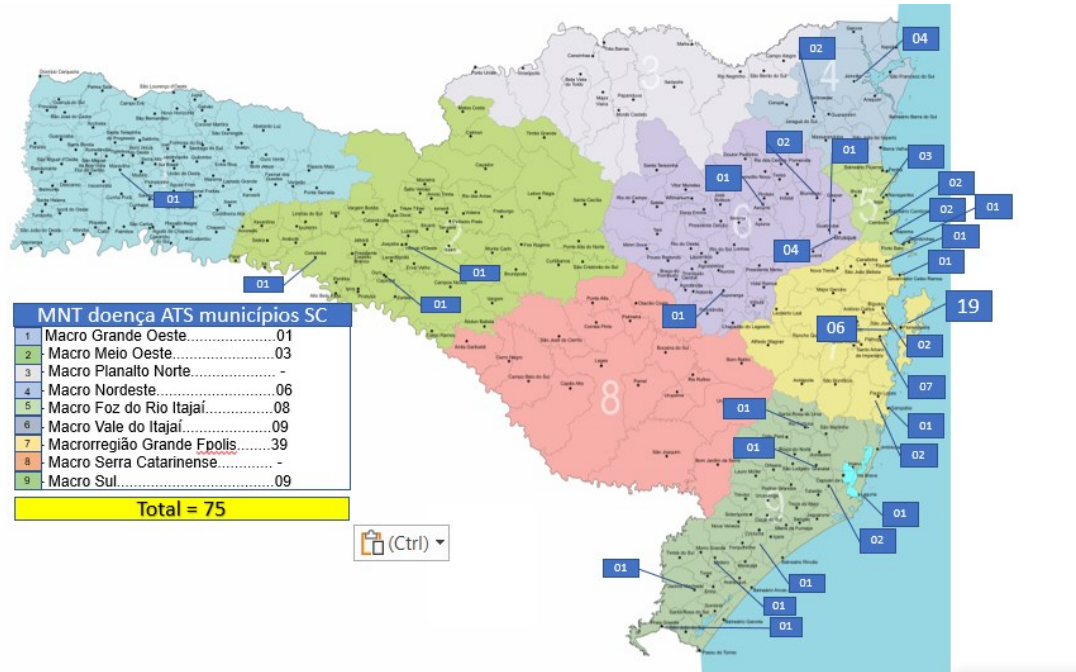
Variáveis	MNT doença n (%)	MNT sem doença n (%)
<b>Idade</b> , média +/- DP	50,85 +/- 17,82	54,50 +/- 12,70
<b>Sexo</b>		
Masculino	33 (44,00)	14 (58,33)
Feminino	42 (56,00)	10 (41,67)
<b>Macrorregiões SC</b>		
Grande Florianópolis	39 (52,00)	15 (62,5)
Sul SC	9 (12,00)	1 (4,16)
Vale do Itajaí	9 (12,00)	2 (8,33)
Foz do Rio Itajaí	8 (10,66)	1 (4,16)
Nordeste SC	6 (8,00)	3 (12,5)
Meio Oeste	3 (4,00)	1 (4,16)
Grande Oeste	1 (1,33)	1 (4,16)
Planalto Norte	-	-
Serra Catarinense	-	-
<b>Total</b>	75 (100,00)	24 (100,00)

Fonte: Dados do autor



Figura 13 – **Distribuição geográfica** dos casos de **doença pulmonar e extrapulmonar** por MNT por município (A) e macrorregião (B) em Santa Catarina.

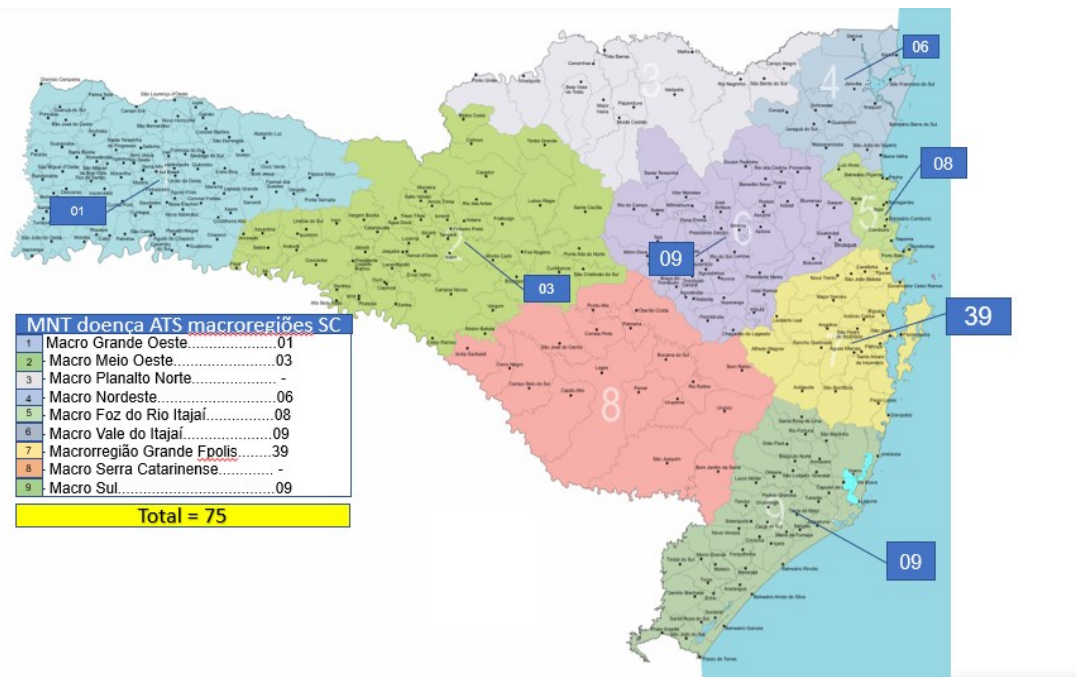
(A)



Fonte: Dados do autor

Critérios diagnóstico doença ATS/IDSA (GRIFFITH et al., 2007a)

(B)

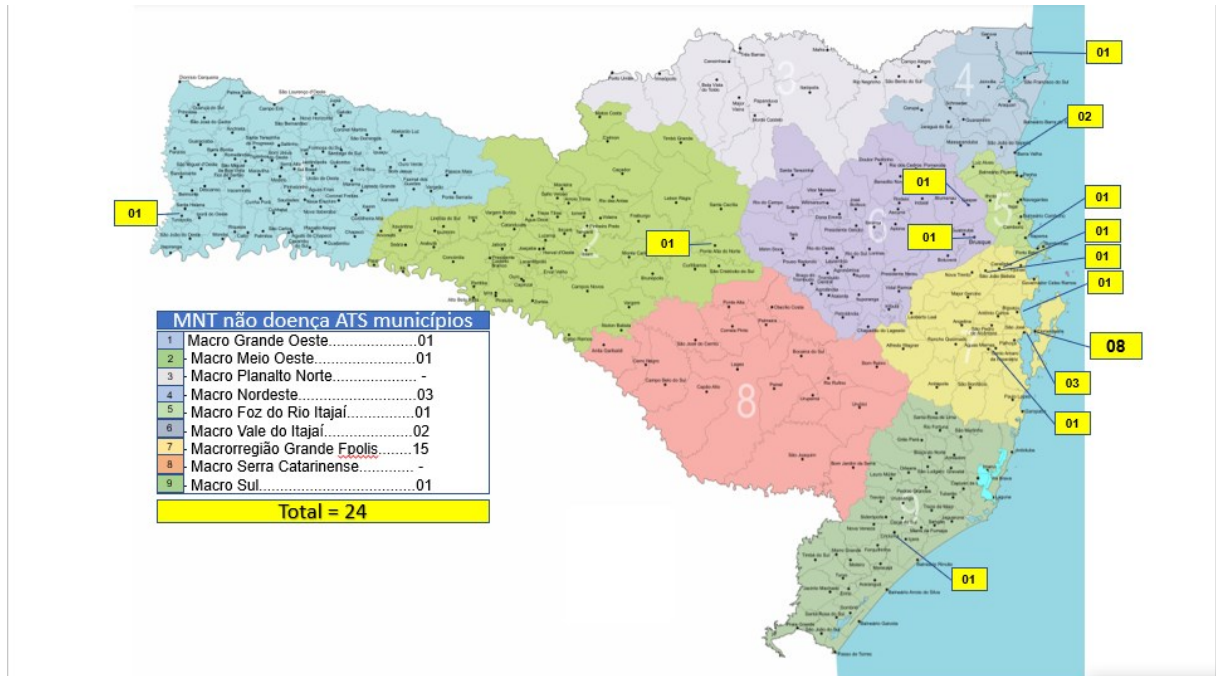


Fonte: Dados do autor

Critérios diagnóstico doença ATS/IDSA (GRIFFITH et al., 2007a)

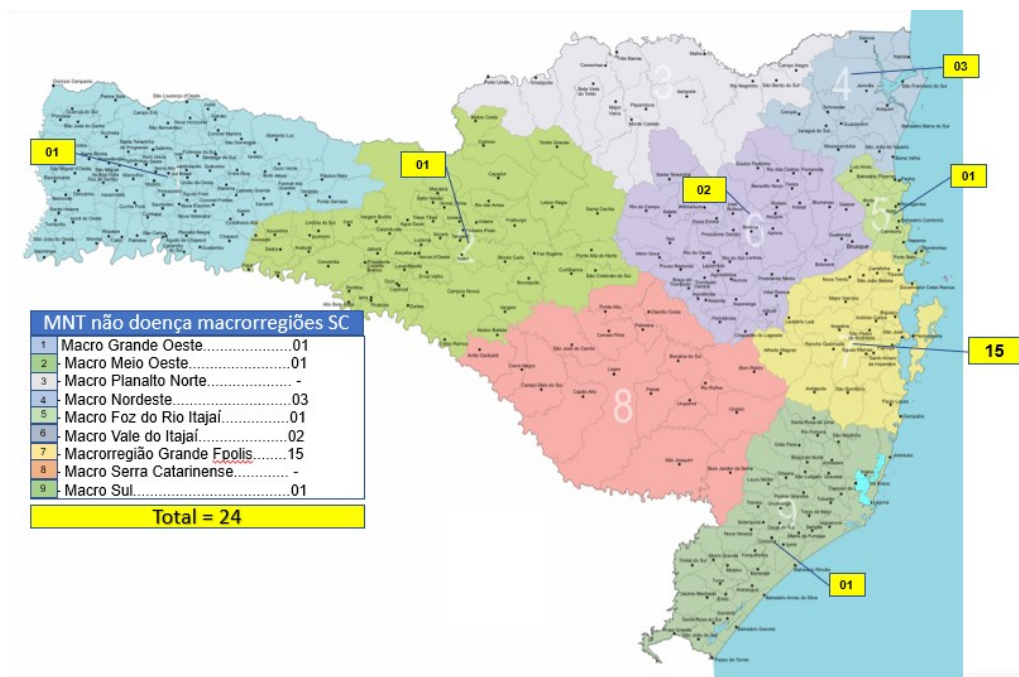
Figura 14 – **Distribuição geográfica** dos casos de achado de MNT sem doença pulmonar ou extrapulmonar por MNT por município (A) e macrorregião (B) em Santa Catarina.

(A)



Fonte: Dados do autor

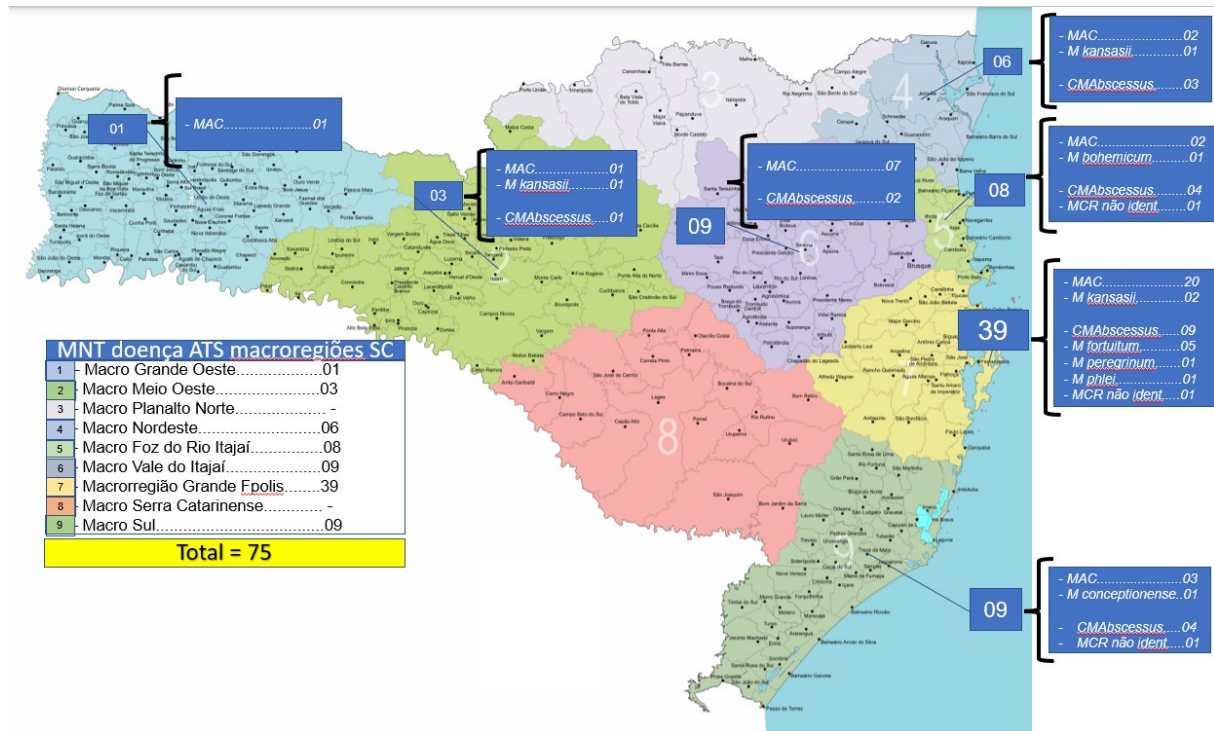
(B)



Fonte: Dados do autor

De acordo com a Figura 21, a distribuição de MNT de crescimento rápido e de crescimento lento foi semelhante em quase todas as macrorregiões do Estado.

Figura 15 – Distribuição geográfica dos casos de **doença pulmonar e extrapulmonar** segundo **espécie de MNT** por **macrorregião** de Santa Catarina.



Fonte: Dados do autor

MAC: *Mycobacterium avium* Complexo; CMA: Complexo *Mycobacterium abscessus*;

Observou-se predominância do MAC na macrorregião da Grande Florianópolis, onde tivemos 20 (55,56%) pacientes dentre todos os casos com MAC em SC, a segunda e terceira posição em quantidade de casos MAC vieram do Vale do Itajaí e Sul de SC, com sete (19,44%) e três (8,33%), respectivamente. Do conjunto de pacientes com CMA, a maior quantidade de pacientes também estava localizada na Grande Florianópolis, com nove (39,13%) dos casos, em seguida vemos quatro casos (17,39%) em cada uma das macrorregiões Sul e Foz do Rio Itajaí, com três (13,04%) pacientes do Nordeste de SC. As demais MNTs também tiveram sua maior quantidade de casos na Grande Florianópolis 10/16 (62,50%) dos casos (Tabela 8).

Tabela 8 – **Macrorregiões** de Santa Catarina e distribuição de pacientes com **doença pulmonar e extrapulmonar** por **MAC**, **CMA** e outras **MNT**.

<b>Macrorregiões SC</b>	<b>MAC n (%)</b>	<b>CMA n (%)</b>	<b>Outras n (%)</b>	<b>Total n</b>
Grande Florianópolis	20 (55,56)	9 (39,13)	10 (62,50)	<b>39</b>
Sul	3 (8,33)	4 (17,39)	2 (12,50)	<b>8</b>
Vale do Itajaí	7 (19,44)	2 (8,70)	-	<b>9</b>
Foz do Rio Itajaí	2 (5,56)	4 (17,39)	2 (12,50)	<b>8</b>
Nordeste	2 (5,56)	3 (13,04)	1 (6,25)	<b>6</b>
Meio Oeste	1 (2,78)	1 (4,35)	1 (6,25)	<b>3</b>
Oeste	1 (2,78)	-	-	<b>1</b>
Planalto Norte	-	-	-	-
Serra Catarinense	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>36 (100,00)</b>	<b>23 (100,00)</b>	<b>16 (100,00)</b>	<b>75 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

MAC: Complexo *Mycobacterium avium*; CMA: Complexo *Mycobacterium abscessus*;

A média de idade de pacientes com doença pulmonar por MNT foi de 56,67 anos (desvio padrão de +/- 16,40), com predomínio do sexo masculino (n= 27/52; 51,92%). Entre aqueles com doença extrapulmonar a média de idade foi de 37,70 anos (desvio padrão de +/- 13,07), e observou-se predomínio do sexo feminino (n= 17/23; 73,91%). Ambas as variáveis foram estatisticamente diferentes entre os grupos de doença pulmonar e extrapulmonar (idade: p-valor < 0,001 para o teste t de Student; sexo: p-valor = 0,0377 para o teste qui-quadrado).

Observou-se um maior número de casos de MNT pulmonar e extrapulmonar na macrorregião da Grande Florianópolis (n=20; 38,46% e n= 19; 82,61% respectivamente). Adicionalmente para as doenças por MNT pulmonares destaca se a região do Vale do Itajaí (n= 9; 17,31%) e Sul de SC (n= 8; 15,38%). Não foram identificados casos na região do Planalto Norte e da Serra Catarinense (Tabela 9).

Tabela 9 – Descrição das **características sociodemográficas** de pacientes infectados por MNT com **doença pulmonar e extrapulmonar**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

<b>Variáveis</b>	<b>Pulmonar n (%)</b>	<b>Extrapulmonar n (%)</b>
<b>Idade</b> , média +/- DP	56,67 +/- 16,40	37,70 +/- 13,07
<b>Sexo</b>		
Masculino	27 (51,92)	6 (26,09)
Feminino	25 (48,08)	17 (73,91)
<b>Macrorregiões SC</b>		
Grande Florianópolis	20 (38,46)	19 (82,61)
Sul SC	08 (15,38)	01 (04,35)
Vale do Itajaí	09 (17,31)	-
Foz do Rio Itajaí	05 (09,62)	03 (13,04)
Nordeste SC	06 (11,54)	-
Meio Oeste	03 (05,77)	-
Grande Oeste	01 (01,92)	-
Planalto Norte	-	-
Serra Catarinense	-	-
<b>Total</b>	52 (100,00)	23 (100,00)

Fonte: Dados do autor

### 3.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

#### 3.3.1 Comorbidades e tratamento prévio de TB

Entre os pacientes com MNT doença, a bronquiectasia, um fator de risco conhecido para desenvolvimento de MNT como doença, foi a comorbidade descrita com mais frequência (n= 26/75; 34,67%) no questionário de investigação (APÊNDICE-B), seguida da DPOC, descrita para 19/75 (25,33%) pacientes, e o HIV com 14/75 (18,67%) casos. Uma condição clínica identificada com muita frequência foi a descrição de tratamento de Tuberculose (TB) previamente ao diagnóstico da MNT. Em 53/75 (71%) casos de MNT doença há relato de pelo menos um tratamento iniciado para TB, e em 15/24 (62%) casos sem critérios para doença por MNT o tratamento para TB foi realizado (Tabela 10).

Tabela 10 – Frequência de **comorbidades/fatores de risco e tratamento prévio para TB** segundo infecção por MNT com e sem doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.

<b>Variáveis</b>	<b>MNT doença n (%)</b>	<b>MNT sem doença n (%)</b>
<b>Localização</b>		
Pulmonar	52 (69,33)	23 (95,83)
Extrapulmonar	23 (30,67)	1 (4,17)
<b>Comorbidades#</b>		
Bronquiectasias	26 (34,67)	1 (4,17)
DPOC	19 (25,33)	3 (12,50)
HIV	14 (18,67)	1 (4,17)
Asma	9 (12,00)	6 (25,00)
Cirurgia plástica	9 (12,00)	-
Fibrose Cística	4 (5,33)	-
Neoplasia ativa	2 (2,67)	-
<b>Tratamento de TB prévio*</b>		
Sim	53 (71,00)	15 (62,00)
Não	21 (28,00)	9 (38,00)
(*1 caso sem informação)		
<b>Total</b>	<b>75 (100,00)</b>	<b>24 (100,0)</b>

Fonte: Dados do autor

# Comorbidades: os pacientes podem ter mais de uma comorbidade.

Bronquiectasia (n= 25/52; 34,67%), DPOC (n=19/52; 36,54%) e Asma (n= 9/52; 17,31%) foram as comorbidades mais frequentes entre pacientes com MNT pulmonar. Nos casos extrapulmonares, as duas comorbidades/fatores de risco mais frequentes foram sorologia positiva para HIV (n= 10/23; 43,48%) e cirurgia plástica prévia (n= 9/23; 39,13%). O tratamento prévio para TB foi realizado em 45/52 (82,54%) dos casos pulmonares e em 8/23 (34,78%) dos casos extrapulmonares antes do diagnóstico da MNT (Tabela 11).

Tabela 11 – Frequência de **comorbidades/fatores de risco e tratamento prévio para TB** segundo infecção por **MNT pulmonar e extrapulmonar**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.

Variáveis	Pulmonar n (%)	Extrapulmonar n (%)
<b>Comorbidades/fatores de risco<sup>#</sup></b>		
Bronquiectasias	25 (48,08)	1 (4,35)
DPOC	19 (36,54)	-
HIV	4 (7,69)	10 (43,48)
Asma	9 (17,31)	-
Cirurgia Plástica	-	9 (39,13)
Fibrose Cística	4 (7,69)	-
Neoplasia ativa	1 (1,92)	3 (13,04)
<b>Tratamento de TB prévio*</b>		
Sim	45 (82,54)	8 (34,78)
Não	7 (13,46)	14 (60,87)
Sem informação	-	4 (4,35)
<b>Total</b>	<b>52 (100,00)</b>	<b>23 (100,0)</b>

Fonte: Dados do autor

<sup>#</sup>Comorbidades/fatores de risco: os pacientes podem ter mais de uma comorbidade/fator de risco.

### 3.3.2 Tabagismo

A categoria de tabagismo mais frequente entre os pacientes com doença por MNT foi a de ex-fumante (n= 31/75; 41%), já no grupo sem achado de doença, a de não tabagista (n=11: 45,80%). O tabagismo ativo esteve presente em 11 (15%) pacientes do grupo com doença por MNT e em 3 (12,5%) pacientes com achado de MNT sem doença. (Tabela 12).

Tabela 12 – Frequência de **tabagismo** segundo infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT) **com e sem doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.

Tabagismo	MNT doença		MNT sem doença	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tabagista	11 (15,00)		3 (12,50)	
Ex-tabagista	31 (41,00)		5 (20,80)	
Não tabagista	20 (27,00)		11 (45,80)	
Sem informações	13 (17,00)		5 (20,80)	
<b>Total</b>	<b>75 (100,00)</b>		<b>24 (100,00)</b>	

Fonte: Dados do autor

A análise da frequência de tabagismo entre os pacientes com doença por MNT, segundo o local do achado, se pulmonar ou extrapulmonar, revelou que a categoria de ex-fumantes foi a mais frequente em ambos os grupos, com frequência relativa de 42% e 39%, respectivamente. Ressalta-se que a informação sobre o uso de cigarro estava ausente para 4 (8%) pacientes com

doença MNT de foco pulmonar e para 9 (39%) pacientes com doença MNT extrapulmonar (Tabela 13).

Tabela 13 – Frequência de **tabagismo** em pacientes com doença por **micobactéria não tuberculosa (MNT) segundo local do achado**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Tabagismo	Pulmonar	Extrapulmonar
	n (%)	n (%)
Tabagista	9 (17,00)	2 (9,00)
Ex-tabagista	22 (42,00)	9 (39,00)
Não tabagista	17 (33,00)	3 (13,00)
Sem informações	4 (8,00)	9 (39,00)
<b>Total</b>	<b>52 (100,00)</b>	<b>23 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

### 3.3.3 Sintomas

A Tabela 14 apresenta a frequência de sintomas entre os pacientes com MNT doença (pulmonar e extrapulmonar). O emagrecimento foi o sintoma mais relatado, presente em 60% dos pacientes, seguido de tosse com expectoração (53,33%) e dispneia (50,67%). Quando analisamos as queixas no grupo de pacientes com MNT doença pulmonar, a tosse com expectoração foi a mais frequente, acometendo 73% dos doentes, seguida de emagrecimento (69,23%) e dispneia (67,31%). Entre os pacientes com MNT doença extrapulmonar, o principal sintoma reportado foi o emagrecimento (39,13%) e a secreção em ferida operatória (FO) cirurgia de mama (39,13%), seguidos de febre (34,78%).



Tabela 14 – Frequência de **sintomas** em pacientes **com doença** por micobactéria não tuberculosa (MNT) segundo **local do achado**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Sintomas	Total	MNT pulmonar	MNT extrapulmonar
	n (%)	n (%)	n (%)
Emagrecimento	45 (60,00)	36 (69,23)	9 (39,13)
Tosse com expectoração	40 (53,33)	38 (73,08)	2 (8,70)
Dispneia	38 (50,67)	35 (67,31)	3 (13,04)
Febre	26 (34,67)	18 (34,62)	8 (34,78)
Tosse seca	13 (17,33)	10 (19,23)	3 (13,04)
Sudorese	10 (13,33)	10 (19,23)	-
Secreção F.O. mamas	9 (12,00)	-	9 (39,13)
Hemoptoicos/Hemoptise	8 (10,67)	8 (15,38)	-
Ignorado	1 (1,33)	-	1 (4,35)
Outros	28 (37,33)	7 (13,46)*	12 (52,17)#
<b>Total</b>	<b>75 (100,00)</b>	<b>52 (100,00)</b>	<b>23 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

\*Outros sintomas MNT pulmonar: artralgia (1), astenia (2), dor torácica (1), inapetência (1), lesão ulcerada em membros inferiores (1), assintomático (1).

#Outros sintomas MNT extrapulmonar: anemia (1), ascite (1), astenia/anorexia (1), diarreia (2), linfadenomegalia (4), parestesia de membros inferiores (1), secreção FO abdominal (2).

### 3.3.4 Índice de Massa Corporal (IMC)

O registro de peso nos prontuários dos pacientes com doença por MNT estava ausente em quatro prontuários dos 75 doentes. No entanto, apenas 28 (37,33%) desses pacientes tinham o registro de altura (Tabela 15). Logo, foi possível calcular o IMC apenas destes 28 casos, conforme apresentado na Tabela 16 para a amostra geral e segundo o desfecho clínico.

Tabela 15 – Frequência de medida do **peso e altura**, com possibilidade de cálculo do IMC por micobactéria não tuberculosa (MNT) **com e sem doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.

Altura/Peso/IMC registro prontuário	MNT doença	MNT sem doença
	n (%)	n (%)
Com peso	71 (94,67)	19 (79,17)
Com altura	28 (37,33)	8 (33,33)
IMC	28 (37,33)	8 (33,33)
<b>Total</b>	<b>75 (100,00)</b>	<b>24 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

Entre os pacientes com MNT doença, as categorias de IMC normal (n= 15; 53,57%) e de magreza (n= 9; 32,14%) foram as mais frequentes. Perfil semelhante foi observado entre os pacientes sem MNT doença. Ainda, para este grupo, a categoria correspondente à Obesidade I

apresentou frequência igual à categoria magreza. As colunas correspondentes aos desfechos clínicos indicam maior frequência de pacientes com IMC normal (n =12 ;54,54%) entre os que evoluíram para cura e a mesma frequência de IMC normal e magreza entre os que apresentaram outros desfechos clínicos.

Tabela 16 – Frequência de **IMC** por casos de **MNT com e sem doença**, com **desfecho** nos casos de **MNT doença**, no Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010-2018.

IMC Kg/m <sup>2</sup>	MNT doença			MNT sem doença	
	Total n (%)	Cura n (%)	outros desfechos <sup>#</sup> n (%)	Total n (%)	
<18,5 Magreza	9 (32,14)	6 (27,27)	3 (50,00)	2 (25,00)	
18,5-25 Normal	15 (53,57)	12 (54,54)	3 (50,00)	3 (37,50)	
25-30 Sobrepeso	4 (14,29)	4 (18,18)	-	2 (25,00)	
30-35 Obesidade I	-	-	-	1 (12,50)	
35-40 Obesidade II	-	-	-	-	
>40 Obesidade III	-	-	-	-	
<b>Total</b>	<b>28 (100,00)</b>	<b>22 (100,00)</b>	<b>6 (100,00)</b>	<b>8 (100,00)</b>	

Fonte: Dados do autor

# outros: óbito (n=1; IMC<18,5), falência (n = 3; 1 com IMC<18,5), recidiva (n=1; IMC normal) e perda de seguimento (n=1; IMC<18,5).

### 3.4 MNTs MAIS FREQUENTES

Na Tabelas 17 observamos a frequência das MNTs, independentemente de seu tipo de crescimento, nos sítios pulmonar e extrapulmonar, respectivamente. O MAC foi o mais frequente nas duas situações, representando 26/52 (50%) casos pulmonares e 10/23 (43,48%) extrapulmonares. Em segundo lugar em frequência no pulmão, observou-se o CMA, com 20/52 (38,46%) casos, e na localização extrapulmonar, o *M. fortuitum*, com 5/23 (21,74%) casos.

*M. kansasii* acometeu 4/52 (7,69%) pacientes dentre os casos pulmonares, sendo a terceira causa mais frequente. Já entre os casos extrapulmonares, o CMA e o MCR sem identificação ocuparam juntos a terceira posição com 3/23 (13,04%) casos cada.

Tabela 17 – Frequência de espécie de MNT **pulmonar e extrapulmonar como critérios de doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Espécie/subespécie	Pulmonar	Extrapulmonar
	n (%)	n (%)
Complexo <i>M. avium</i> (MAC)	26 (50,00)	10 (43,48)
Complexo <i>M. abscessus</i> (CMA)	20 (38,46)	3 (13,04)
<i>M. fortuitum</i>	-	5 (21,74)
<i>M. kansasii</i>	4 (7,69)	-
MCR sem identificação	-	3 (13,04)
<i>M. peregrinum</i>	-	1 (4,35)
<i>M. phlei</i>	-	1 (4,35)
<i>M. bohemicum/terrae</i>	1 (1,92)	-
<i>M. conceptionense/farcinogenes/neworleanense/houstense</i>	1 (1,92)	-
<b>Total</b>	<b>52 (100,00)</b>	<b>23 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

MAC: Complexo *Mycobacterium avium*; CMA: Complexo *Mycobacterium abscessus*;

### 3.5. TIPOS DE MNT QUANTO AO CRESCIMENTO

Entre os casos de MNT doença pulmonar, as MNT com crescimento lento (MCL) foram as mais frequentes (n= 32/52; 61,54%), ao passo que entre os casos de MNT doença extrapulmonar as MNT com crescimento rápido (MCR) representaram mais da metade das infecções (n= 13/23; 56,52%) (Tabela 18).

Tabela 18 – Frequência do **tipo de crescimento** da MNT segundo **local do achado** em pacientes **com doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Tipo de crescimento	Pulmonar	Extrapulmonar
	n (%)	n (%)
MNT crescimento lento	32 (61,54)	10 (43,48)
MNT crescimento rápido	20 (38,46)	13 (56,52)
<b>Total</b>	<b>52 (100,00)</b>	<b>23 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

No grupo de pacientes sem critério para doença, as MCR foram as mais frequentes entre os casos de foco pulmonar (n=11/23; 47,83%) e a responsável pelo único caso extrapulmonar (Tabela 19).

Tabela 19 – Frequência do **tipo de crescimento** da MNT segundo **local do achado** em pacientes **sem doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Tipo de crescimento	Pulmonar	Extrapulmonar
	n (%)	n (%)
MNT crescimento lento	7 (30,43)	-
MNT crescimento rápido	11 (47,83)	1 (100,00)
Sem identificação	5 (21,74)	-
<b>Total</b>	<b>23 (100,00)</b>	<b>1 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

Dentre os 75 pacientes com MNT doença, as MCL estiveram presentes em 42 casos e as MCR em 33. A Tabela 20 apresenta a distribuição das espécies/subespécies de MCL segundo o tipo de MNT doença. Observa-se que, dentre os 32 pacientes com MNT doença pulmonar e infecção por MCL, 26 (81,26%) apresentaram infecção por MAC, havendo ainda quatro casos de *M. kansasii*, um caso de *M. bohemicum/terrae*, e um caso de doença pulmonar causado por *M. conceptionese/farcinogenes/ neworleanense/houstense*. Os 10 casos de doença extrapulmonar causada por MCL corresponderam a micobactérias da espécie MAC (Tabela 20).

Tabela 20 – Frequência de **espécie e subespécie** de **MCL** segundo **local do achado** em pacientes **com doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Espécie/subespécie	Pulmonar	Extrapulmonar
	n (%)	n (%)
<b>MAC</b>		
<i>M. avium</i>	13 (40,63)	8 (80,00)
<i>M. intracellulare/chimaera</i>	08 (25,00)	1 (10,00)
<i>M. avium/colombiense</i>	04 (12,50)	-
<i>M. avium/chimaera</i>	1 (3,13)	-
<i>M. marseillense</i>	-	1 (10,00)
<i>M. kansasii</i>	4 (12,50)	-
<i>M. bohemicum/terrae</i>	1 (3,13)	-
<i>M. conceptionese/farcinogenes/ neworleanense/houstense</i>	1 (3,13)	-
<b>Total</b>	<b>32 (100,00)</b>	<b>10 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

MAC: Complexo *Mycobacterium avium*;

A Tabela 21 apresenta a distribuição das espécies/subespécies de MCR segundo o tipo de MNT doença. Todas os 20 pacientes com MNT doença pulmonar tiveram infecção por micobactérias de espécies do CMA, correspondendo às seguintes subespécies: 9 (45%) *abscessus* e 3 (15%) *bolleti*. Para 8 (45%) casos apenas a espécie *abscessus sp* foi identificada.

Nos casos com doença extrapulmonar causada por MCR, tivemos três (23,08%) casos por CMA, cinco (38,46%) casos de *M. fortuitum*, um caso de doença por *M. peregrinum* e um com etiologia por *M. phlei*. Ainda vale ressaltar que 3 (23,08%) pacientes tinham identificação de MCR sem identificação da espécie (tabela 21).

Tabela 21 – Frequência de **espécie e subespécie de MCR** segundo **local do achado** em pacientes **com doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Espécie/subespécie	Pulmonar		Extrapulmonar	
		n (%)		n (%)
<b>Complexo <i>M. abscessus</i> (CMA)</b>				
<i>M. abscessus sp</i>		8 (40,00)		2 (15,38)
<i>M. abscessus subs abscessus</i>		9 (45,00)		-
<i>M. abscessus subs bolleti</i>		3 (15,00)		1 (7,69)
<i>M. abscessus subs massiliense</i>		-		-
<i>M. fortuitum</i>		-		5 (38,46)
<i>M. peregrinum</i>		-		1 (7,69)
<i>M. phlei</i>		-		1 (7,69)
<b>MNT sem identificação</b>		-		3 (23,08)
<b>Total</b>		20 (100,00)		13 (100,00)

Fonte: Dados do autor

Na tabela 22 verifica-se um total de sete pacientes sem MNT doença avaliados com achados de MCL, sendo todos casos com achado em amostras biológicas de pulmão.

Tabela 22 – Frequência de **espécie e subespécie de MCL** segundo **local do achado** em pacientes **sem doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Espécie/subespécie	Pulmonar		Extrapulmonar	
		n (%)		n (%)
<b>MAC</b>				
<i>M. kansasii</i>		-		-
<i>M. bohemicum/terrae</i>		2 (28,57)		-
<i>M. celatum</i>		1 (14,29)		-
<i>M. scrofulaceum</i>		1 (14,29)		-
<i>M. gordonae</i>		3 (42,86)		-
<b>Total</b>		7 (100,00)		-

Fonte: Dados do autor

A tabela 23 apresenta as espécies de MCR de 16 pacientes com achado de MNT no sítio pulmonar e de um paciente com achado extrapulmonar, todos sem critérios clínicos para iniciar tratamento. No grupo de pacientes com foco pulmonar, a espécie de MCR mais comum foi *M. fortuitum*, correspondendo à 4 (25%) casos, seguida do CMA (Complexo *Mycobacterium abscessus*), com três (18,7%) espécies identificadas. Ainda vale ressaltar que

5 (31,25%) pacientes tinham identificação de MCR sem identificação da espécie. No único caso de foco extrapulmonar não foi identificada a espécie.

Tabela 23 – Frequência de **espécie e subespécie** de **MCR** segundo **local do achado** em pacientes **sem doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Espécie/subespécie	Pulmonar	Extrapulmonar
	n (%)	n (%)
<b>Complexo M. abscessus (CMA)</b>		
<i>M. abscessus sp</i>	2 (12,50)	-
<i>M. abscessus subs abscessus</i>	1 (6,25)	-
<i>M. abscessus subs bolleti</i>	-	-
<i>M. abscessus subs massiliense</i>	-	-
<i>M. fortuitum</i>	4 (25,00)	-
<i>M. peregrinum</i>	2 (12,50)	-
<i>M. phlei</i>	-	-
<i>M. chelonae</i>	2 (12,50)	-
<b>MCR sem identificação</b>	5 (31,25)	1 (100,00)
<b>Total</b>	16 (100,00)	1 (100,00)

Fonte: Dados do autor

### 3.6 IMAGEM

As características de imagens pulmonares com achado de doença por MNT são apresentadas na Tabela 24. Dos 52 pacientes com doença pulmonar, 18 (34,62%) apresentaram padrão de imagem nodular e bronquiectasias e 33 (63,46%) padrão bronquiectásico, nodular cavitário e fibrocavitário.

Entre os 23 pacientes com doença extrapulmonar, nenhum apresentou imagem torácica com cavitação e cinco (21,74%) possuíam doença nodular sem cavitações (todos tinham MNT disseminada).

Tivemos também o registro de alterações radiológicas em paciente sem critérios de doença por MNT. Dentre esses pacientes, 9/24 (37,50%) apresentaram bronquiectasias não cavitárias, com lesão nodular e em 2/24 (8,33%) pacientes foram encontradas cavitações, ou lesão fibrocavitária na imagem. Por fim, 10/24 (41,67%) pacientes desse grupo tinham alterações radiológicas diferentes de bronquiectasia, nódulos e cavitações, e 3/24 (12,50%) não apresentavam registro de imagens no prontuário.

Tabela 24 – Características da **imagem de tórax** segundo **local de infecção** por MNT, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Padrão de Imagem Tomografia Tórax	Doença pulmonar	Doença extrapulmonar	Sem doença
	n (%)	n (%)	n (%)
Bronquiectásica não cavitária, nodular	18 (34,62)	5 (21,74)	9 (37,50)
Bronquiectásica nodular, cavitária + fibrocavitária	33 (63,46)	-	2 (8,33)
Sem nódulos, cavitações ou bronquiectasias	1 (1,92)	5 (21,74)	10 (41,67)
Sem imagem de tórax	-	13 (53,52)	3 (12,50)
<b>Total</b>	<b>52 (100,00)</b>	<b>23 (100,00)</b>	<b>24 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

### 3.7 DESFECHO

Na tabela 25 observa-se o desfecho cura em 33 (63,46%) dos 52 pacientes com doença por MNT de foco pulmonar, e em 17 (73,91%) dos 23 pacientes com doença extrapulmonar. Quanto à frequência de óbito, está foi de 15,38% entre os pacientes com manifestação exclusiva pulmonar e de 8,70% entre os com doença extrapulmonar.

Tabela 25 – Frequência de **desfecho clínico** entre casos de infecção por MNT com doença segundo **local do achado**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Desfecho clínico	Pulmonar	Extrapulmonar	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Cura</b>	33 (63,46)	17 (73,91)	50 (66,67)
<b>Óbito</b>	8 (15,38)	2 (8,70)	10 (13,33)
Outros <sup>#</sup>	11 (21,15)	4 (17,39)	15 (20,00)
<b>Total</b>	<b>52 (100,00)</b>	<b>23 (100,00)</b>	<b>75 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

# Outros desfechos: Falência, não quer tratar, perda de seguimento, recidiva (voltou a tratar).

De 75 pacientes que tinham diagnóstico de doença por MNT, apenas 12 realizaram Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA); destes, 9 corresponderam a amostras de pacientes com MNT pulmonar e três a amostras de pacientes com MNT extrapulmonar. Todos os pacientes com TSA de MNT extrapulmonar tiveram cura da doença. Já entre os pacientes com TSA de MNT pulmonar, a frequência de cura foi de 55,56%. (Tabela 26).

Tabela 26 – Frequência de **desfecho clínico** entre casos de infecção por MNT **com doença** que realizaram **TSA**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Desfecho Clínico	Total MNT com TSA	MNT pulmonar	MNT extrapulmonar
	n (%)	n (%)	n (%)
Cura	8 (66,67)	5 (55,56)	3 (100,00)
Óbito	1 (08,33)	1 (11,11)	-
Falência	1 (08,33)	1 (11,11)	-
Recidiva	1 (08,33)	1 (11,11)	-
Perda de seguimento	1 (08,33)	1 (11,11)	-
<b>Total</b>	12 (100,00)	9 (100,00)	3 (100,00)

Fonte: Dados do autor

A relação entre desfecho clínico e tipo de imagem de lesão pulmonar entre os pacientes com MNT doença pulmonar (52 pacientes) revelou frequência maior de cura, de 78,95%, entre pacientes com imagem bronquiectásica não cavitária nodular quando comparado àqueles com imagem nodular cavitária ou fibrocavitária, cuja frequência de cura foi de 54,55%, embora sem significância estatística (RP = 1,45; IC95% = 0,98; 2,13; p-valor = 0,134 para o teste exato de Fisher) (Tabela 27).

Tabela 27 – Frequência de **padrão de Imagem de Toráx e desfecho** em pacientes **com doença** por **MNT pulmonar**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Desfecho	Imagem Tórax		Total (doença pulmonar) n (%)
	Bronquiectásica não cavitária nodular/Outras* n (%)	Bronquiectásica nodular cavitária/ fibrocavitária n (%)	
Cura	15 (78,95)	18 (54,55)	33 (63,46)
Outros desfechos <sup>#</sup>	4 (21,05)	15 (45,45)	19 (36,54)
<b>Total</b>	19 (100,00)	33 (100,00)	52 (100,00)

Fonte: Dados do autor

\*Outras (n= 1): consolidação

<sup>#</sup>Outros desfechos: Óbito, falência, não quer tratar, perda de seguimento, recidiva (voltou a tratar).

Verifica-se na Tabela 28 que, dos 23 casos de doença extrapulmonar, 13 pacientes não tinham qualquer registro de imagem de tórax no prontuário, e destes, 12 (92,31%) evoluíram para cura. Dos 10 pacientes com doença extrapulmonar que realizaram exames de imagem, cinco tinham lesões consideradas bronquiectásicas nodulares, e outros cinco lesões correspondentes a outros tipos, sem cavidade, nódulos ou bronquiectasias descritas, com cura de três pacientes em cada grupo.



Tabela 28 – Frequência de **padrão de Imagem de Toráx e desfecho** em pacientes com **doença por MNT extrapulmonar**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

	Imagem Tórax				Total (doença extrapulmonar) n (%)
	Bronquiectásica não cavitária nodular n (%)	Bronquiectásica nodular cavitária/fibrocavitária n (%)	Sem nódulos, cavitações ou bronquiectasias n (%)	Sem imagem de tórax	
Desfecho					
Cura	3 (60,00)	-	3 (60,00)	12 (92,31)	<b>18 (78,26)</b>
Outros desfechos <sup>#</sup>	2 (40,00)	-	2 (40,00)	1 (7,69)	<b>5 (21,74)</b>
<b>Total</b>	<b>5 (100,00)</b>	<b>-</b>	<b>5 (100,00)</b>	<b>13 (100,00)</b>	<b>23 (100,00)</b>

Fonte: Dados do autor

<sup>#</sup>Outros desfechos: Óbito, falência, não quer tratar, perda de seguimento, recidiva (voltou a tratar).

### 3.8 DESFECHO POR ESPECIES, EM MNT PULMONAR E EXTRAPULMONAR

Dentre os 52 casos pulmonares com doença por MNT, a frequência de cura foi de 63,46%. O MAC foi o mais frequente em causar doença nesse grupo de pacientes (26 casos), com uma frequência de cura de 57,69%, seguido do CMA, presente em 20 casos, com frequência de cura de 65% (Tabela 29).

Tabela 29 – Frequência de **cura por espécie/subespécie** de MNT **pulmonar como critérios de doença**, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Espécie/subespécie	MNT pulmonar Total	pacientes curados n (%)
<b>MNT Crescimento Lento</b>	<b>32</b>	
<b>Complexo M. avium (MAC)</b>	<b>26</b>	<b>15 (57,69)</b>
<i>M. avium</i>	13	6 (46,15)
<i>M. intracellulare/chimaera</i>	8	5 (62,5)
<i>M. avium/colombiense</i>	4	4 (100,00)
<i>M. avium/chimaera</i>	1	-
<b>MCL outras que não MAC</b>	<b>6</b>	
<i>M. kansasii</i>	4	3 (75,00)
<i>M. bohemicum/terrae</i>	1	1 (100,00)
<i>M. conceptionense/farcinogenes/neworleanense/houstense</i>	1	1 (100,00)
<b>MNT Crescimento Rápido</b>	<b>20</b>	
<b>Complexo M. abscessus (CMA)</b>	<b>20</b>	<b>13 (65,00)</b>
<i>M. abscessus sp</i>	8	7 (87,50)
<i>M. abscessus subs abscessus</i>	9	3 (33,33)
<i>M. abscessus subs bolleti</i>	3	3 (100,00)
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>33 (63,46)</b>

Fonte: Dados do autor

A frequência de cura entre os 23 casos tratados para MNT extrapulmonar foi de 73,91%. O MAC também foi o agente mais comum em doença extrapulmonar, com 10 casos e frequência

de cura de 60%. Todos os cinco casos de *M. fortuitum*, três do CMA e um caso de *M. phlei* foram considerados curados (Tabela 30).

Tabela 30 – Frequência de cura por espécie/subespécie de MNT extrapulmonar com critérios de doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Espécie/subespécie	MNT extrapulmonar		pacientes curados n (%)
	Total		
<b>MNT Crescimento Lento</b>			
Complexo <i>M. avium</i> (MAC)	10		6 (60,00)
<b>MNT Crescimento Rápido</b>			
<i>M. fortuitum</i>	5		5 (100,00)
Complexo <i>M. abscessus</i> (CMA)	3		3 (100,00)
<i>MCR / Sem identificação</i>	3		2 (66,67)
<i>M. peregrinum</i>	1		-
<i>M. phlei</i>	1		1 (100,00)
<b>Total</b>	<b>23</b>		<b>17 (73,91)</b>

Fonte: Dados do autor

Na tabela 31 descreve-se a ocorrência de óbitos por espécie/subespécies nas manifestações de doença pulmonar e extrapulmonar. Foram observados 8 (15,38%) óbitos entre os 52 casos de doença pulmonar. Dentre os 26 casos de infecção causada pela espécie MAC, 5 (19,23%) foram a óbito, com três casos de *M. avium* sem identificação da subespécie, um caso da subespécie *M. intracellulare/chimaera*, e outro da subespécie *M. avium/chimaera*. No grupo de infecções de foco pulmonar causadas por MCL que não MAC (6 casos), apenas um óbito foi observado, relacionado à infecção por MNT da espécie *M. kansasii*. Por fim, dentre os 20 casos de infecção de foco pulmonar causados por MNT do CMA, dois óbitos foram registrados, ambos em casos da subespécie *abscessus*. Os dois casos de óbito em pacientes com doença extrapulmonar foram identificados no grupo MAC para a espécie *M. avium* (subespécie não identificada).

Tabela 31 – Frequência de óbito por espécie/subespécie de MNT pulmonar e extrapulmonar com critérios de doença, Hospital Nereu Ramos, Santa Catarina, 2010 a 2018.

Espécie/subespécie	PULMONAR	
	Total	ÓBITO n (%)
<b>MNT Crescimento Lento</b>	32	
<b>Complexo M. avium (MAC)</b>	26	5 (19,23)
<i>M. avium</i>	13	3 (23,08)
<i>M. intracellulare/chimaera</i>	8	1 (12,50)
<i>M. avium/colombiense</i>	4	-
<i>M. avium/chimaera</i>	1	1 (100,00)
<b>MCL outras que não MAC</b>	6	1 (16,67)
<i>M. kansasii</i>	4	1 (25,00)
<i>M. bohemicum/terrae</i>	1	-
<i>M. conceptionense/farcinogenes/neworleanense/houstense</i>	1	-
<b>MNT Crescimento Rápido</b>	20	
<b>Complexo M. abscessus (CMA)</b>	20	2 (10,00)
<i>M. abscessus sp</i>	8	-
<i>M. abscessus subs abscessus</i>	9	2 (22,22)
<i>M. abscessus subs bolleti</i>	3	-
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>8 (15,38)</b>
Espécie/subespécie	EXTRAPULMONAR	
	Total	ÓBITO n (%)
<b>MNT Crescimento Lento</b>	10	
<b>Complexo M. avium (MAC)</b>	10	2 (20,00)
<i>M. avium</i>	8	2 (25,00)
<i>M. intracellulare/chimaera</i>	1	-
<i>M. avium/colombiense</i>	-	-
<i>M. avium/chimaera</i>	-	-
<i>M. marseillense</i>	1	-
<b>MNT Crescimento Rápido</b>	13	
<b>CMA</b>	3	-
<i>M. abscessus sp</i>	2	-
<i>M. abscessus subs abscessus</i>	-	-
<i>M. abscessus subs bolleti</i>	1	-
<i>M. fortuitum</i>	5	-
<i>M. peregrinum</i>	1	-
<i>M. phlei</i>	1	-
<b>MNT cresc rápido sem ident</b>	3	-
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>2 (8,69)</b>

Fonte: Dados do autor

A Tabela 32 apresenta a comparação de características sociodemográficas, comorbidades, sintomas, tratamento prévio para tuberculose e desfecho clínico entre os grupos predominantes de MNTs em pacientes com MNT doença pulmonar. A média de idade no grupo de MAC foi de 61,38 anos, com DP +/- 14,89, e no grupo de CMA de 50,42 anos, com DP +/- 17,63. Embora a frequência de infecção por MAC tenha sido maior entre homens, pacientes com DPOC, que relataram tabagismo atual ou prévio, sintomáticos (tosse seca ou produtiva, dispneia, hemoptise), com resultado de imagem de tórax cavitária ou fibrocavitária

e que tiveram pior desfecho clínico, ou seja, desfecho diferente de cura, nenhuma variável foi associada à ocorrência de infecção por MAC ou CMA ao nível de significância de 5%.

Tabela 32 – Comparação das variáveis **clínicas**, de **imagem** e **desfecho clínico** entre **MAC** e **CMA** com acometimento **pulmonar**.

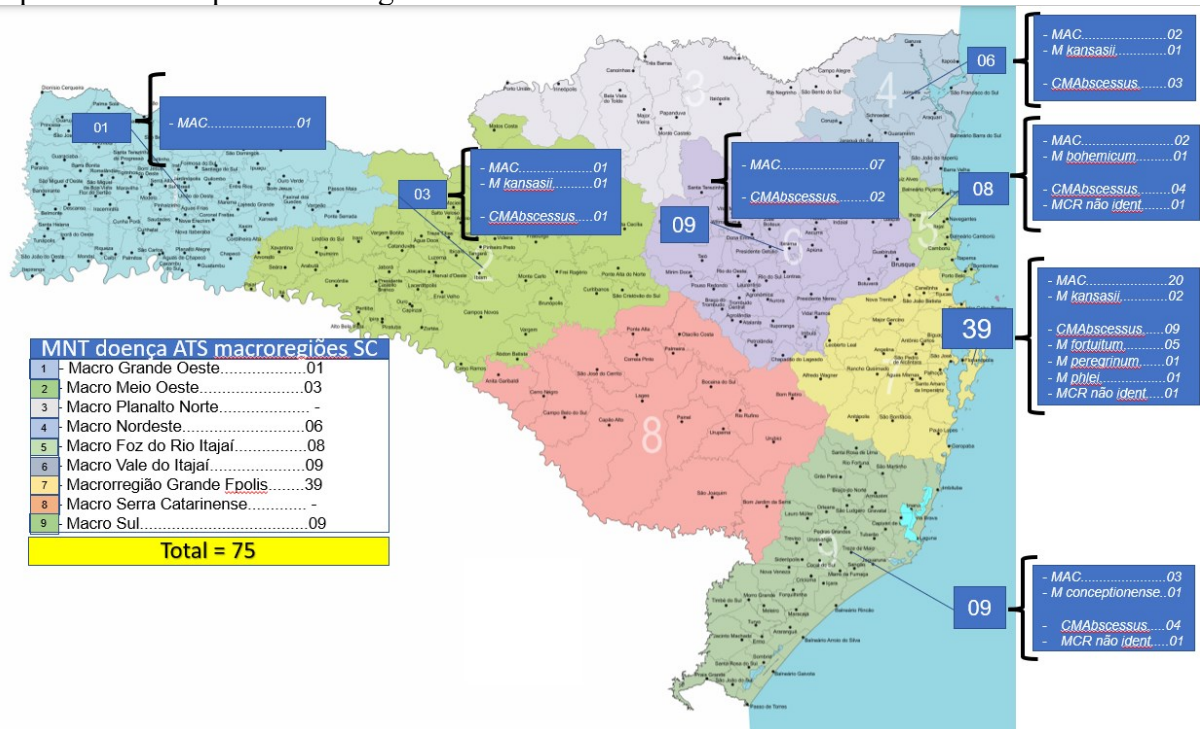
Variáveis	Total n (%)	MAC n (%)	CMA n (%)	p-valor	RP	IC95%
<b>Número pacientes</b>	46	26	20	-	-	-
<b>Média de idade</b>	57,35 (16,78)	61,38 +/-14,89	52,10 +/-17,99	0,07*	-	-
<b>Masculino</b>	23	15 (57,69)	8 (40,00)	0,23	1,36	0,81;2,30
<b>Comorbidades</b>						
Bronquiectasias	22 (48,89)	13 (50,00)	9 (47,37)	0,86	1,05	0,63;1,72
DPOC	17 (37,78)	11 (42,31)	6 (31,58)	0,46	1,21	0,74;1,98
Asma	9 (20,00)	5 (19,23)	4 (21,05)	0,99**	0,95	0,50;1,82
HIV	4 (8,89)	2 (7,69)	2 (10,53)	0,99**	0,85	0,31;2,35
<b>Tabagismo</b>						
Sim/Ex tabagista	22 (51,16)	15 (41,18)	7 (57,69)	0,29	1,30	0,79;2,14
<b>TB prévio</b>						
Sim	39 (84,78)	22 (84,62)	17 (85,00)	0,99**	0,99	0,49;1,98
<b>Sintomas</b>						
Tosse seca	8 (17,39)	6 (23,08)	2 (10,00)	0,22**	3,00	0,52; 17,16
Tosse produtiva	34 (73,91)	19 (73,08)	15 (75,00)	0,33**	2,24	0,40; 12,53
Dispneia	33 (71,74)	22 (84,62)	11 (55,00)	0,05**	2,17	0,93; 5,07
Hemoptise	6 (13,04)	5 (19,23)	1 (5,00)	0,21**	1,59	0,99; 2,52
Febre	14 (30,43)	8 (30,77)	6 (30,00)	0,95	1,02	0,59;1,76
<b>Imagem</b>						
cavitaria e/ou fibrocavitaria	30 (68,18)	19 (73,08)	11 (61,11)	0,40	1,27	0,70;2,29
<b>Desfecho clínico (Cura)</b>						
Não <sup>#</sup>	19 (41,30)	12 (46,15)	7 (35,00)	0,45	1,22	0,74; 2,01

Fonte: Dados do autor

\*teste t-Student; \*\*teste exato de Fisher

<sup>#</sup>categoria Não incluiu: Óbito (7 casos) e Outros desfechos (10 casos): fálência, perda de seguimento, recidiva; não quer tratar (2 casos).

Figura 15 – Distribuição geográfica dos casos de doença pulmonar e extrapulmonar segundo espécie de MNT por macrorregião em SC



Fonte: Dados do autor

Verifica se nos casos de tratamento para MNT pulmonar uma média de 17 meses, sendo preconizado o tempo de tratamento com base na primeira cultura para MNT negativa, seguindo com culturas negativas por mais um ano de tratamento. Os esquemas de tratamento foram prescritos conforme espécie, manifestação da imagem com cavidade ou não, e efeitos colaterais e contraindicações ao uso, foram utilizados 19 tipos de antibióticos para os diversos esquemas de tratamento pulmonar e extrapulmonar.

Na tabela 33 seguem os esquemas de tratamento para doença pulmonar (52 pacientes), onde o desfecho cura foi encontrado em 33 (63,46%) casos, com a média de tempo de tratamento de 17,03 meses.

Tabela 33 – Esquema de tratamento segundo tipo de MNT em casos pulmonares curados.

Tipo de crescimento MNT	doença pulmonar:	Cura (n)	%
Todos os casos pulmonares	52	33	63,46

nº caso	MNT pulmonar cura	Esquema de tratamento	Tempo
58	M. avium	Amica+Claritro+Etamb+Rifamp	12 meses
71	M. avium	Amica+Claritro+Etamb+Rifamp	23 meses
14	M. avium	Amica+Claritro+Etambut+Moxi+Rifabutina	24 meses
13	M. avium	Azitro+Etamb+Rifamp	27 meses
62	M. avium	Azitro+Etamb+Rifamp	28 meses
3	M. avium	Claritro+Etamb+Rifamp+Levo+Terizidona	21 meses
55	M. avium / M. colombiense	Azitro+Claritro+Etamb+Rifamp	16 meses
50	M. avium / M. colombiense	Azitro+Etamb+Rifamp	29 meses
69	M. avium / M. colombiense	Claritro+Etamb+Rifamp	17 meses
17	M. avium / M. colombiense	Claritro+Etamb+Rifamp	13 meses
53	M. Intracellulare / M. chimaera	Amica+Claritro+Etamb+Rifamp+Moxi+Terizidona	19 meses
38	M. Intracellulare / M. chimaera	Claritro+Etamb+Rifamp	16 meses
1	M. Intracellulare / M. chimaera	Claritro+Etamb+Rifamp	18 meses
72	M. intracellulare / M. chimaera	Claritro+Etamb+Rifamp	23 meses
68	M. intracellulare / M. chimaera	Estrepto+Claritro+Etamb+Rifamp	24 meses
15	M. kansasii	Azitro+Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	27 meses
10	M. kansasii	Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	12 meses
35	M. kansasii	Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	21 meses
67	M. conceptionese / M farcinogenes / M. neworleanense / M. houstense	Amica+Claritro+Cipro+SMT/TMT	23 meses
63	M. bohemicum / M. terrae	Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	6 meses
4	M. abscessus	Amica+Claritro	18 meses
12	M. abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Azitro+Cipro	10 meses
66	M. abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Cipro	18 meses
2	M. abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Etamb	19 meses
31	M. abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Etamb	18 meses
48	M. abscessus	Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	6 meses
75	M. abscessus	Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	9 meses
44	M. abscessus abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Moxi	18 meses
28	M. abscessus abscessus	Amica+Tigecic+Imipen/Meropen+Claritro+Moxi	17 meses
27	M. abscessus abscessus	Tigecic+Meropen+Claritro+Moxiflo	19 meses
33	M. abscessus bolletti	Amica+Tigec+Imipen+Claritro	15 meses
70	M. abscessus bolletti	Amica+Tigeci+Claritro+Moxi+SMT/TMT	17 meses
18	M. abscessus bolletti	Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	9 meses
		Média	17,03 meses

Fonte: Dados do autor

Lista de antibióticos: Amica: Amicacina (Am); - Azitro: Azitromicina (Az); - Claritro: Claritromicina (Cla); - Cipro: Ciprofloxacino (Cpx); - Doxicicli – Doxiciclina (Dox); - Estrepto: Estreptomicina (S); - Etamb: Etambutol (E); Etionamida (Et); Isoniaz – Isoniazida (H); - Imipen (Imp); Levo – Levofloxacino (Lfx); Mero: Meropenen (Mpm); - Moxi – Moxifloxacino (Mfx) - Rifamp: Rifampicina (R); - Rifabutina (Rfb); PZA – Pirazinamida; - SMT/TMT – Sulfametoxazol +Trimetoprima; - Terizidona (Trz); Tigecic (Tgc);

Verifica se nos oito óbitos de casos de MNT pulmonar uma média de tratamento de 16,38 meses, com esquemas de antibiótico semelhantes ao utilizado no desfecho cura (Tabela 34).

Tabela 34 – Esquema de **tratamento** segundo **tipo de MNT** em casos **pulmonares óbitos**.

Tipo de crescimento MNT	doença pulmonar:	Óbito (n)	%
Todos os casos pulmonares	52	8	15,38

nº caso	MNT pulmonar óbito	Esquema de tratamento	Tempo
19	M. avium	Amica+Claritro+Etamb+Rifamp	23 meses
25	M. avium	Amica+Claritro+Etamb+Rifamp	12 meses
65	M. avium	Estrepto+Azitro+Etamb+Rifamp+Isoniaz+Levo	28 meses
29	M. avium / M. chimaera	Amica+Claritro+Etamb+Rifamp	3 meses
39	M. intracellulare / M. chimaera	Claritro+Etamb	12 meses
43	M. kansasii	Etamb+Rifamp+Isoniaz	20 meses
46	M. abscessus abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Moxi	15 meses
5	M. abscessus abscessus	Amica+Tigec+Meropen/Imipen+ Claritro+Moxi+SMT/TMT	18 meses
		Média	16,38 meses

Fonte: Dados do autor

Lista de antibióticos: Amica: Amicacina (Am); - Azitro: Azitromicina (Az); - Claritro: Claritromicina (Cla); - Cipro: Ciprofloxacino (Cpx); - Doxicicli – Doxíciclina (Dox); - Estrepto: Estreptomicina (S); - Etamb: Etambutol (E); Etionamida (Et); Isoniaz – Isoniazida (H); - Imipen (Imp); Levo – Levofloxacino (Lfx); Mero: Meropenen (Mpm); - Moxi – Moxifloxacino (Mfx) - Rifamp: Rifampicina (R); - Rifabutina (Rfb); PZA – Pirazinamida; - SMT/TMT – Sulfametoxazol +Trimetoprima; - Terizidona (Trz);

Nos casos de tratamento de MNT pulmonar com outros desfechos (não quer tratar, recidiva, perda de seguimento, falência), a média de tempo de tratamento foi de 27 meses (Tabela 35).

Tabela 35 – Esquema de **tratamento** segundo **tipo** de MNT em casos **pulmonares outros desfechos**.

MNT PULMONAR		
MNT doença pulmonar: 52	Outros desfechos	%
	11	21,15

nº caso	MNT pulmonar outros desfechos	Esquema de tratamento	Tempo	Desfecho
73	M. avium	-	-	Não quer tratar
30	M. avium	Amica+Claritro+Etamb	24 meses	Recidiva (voltou a tratar)
47	M. avium	Amica+Claritro+Etamb+Rifamp	19 meses	Recidiva (voltou a tratar)
64	M. avium	Azitro+Etamb+Rifamp+ Etionamida	14 anos	Falência
21	M. intracellulare / M. chimaera	Azitro+Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	?	Perda de seguimento
36	M. intracellulare / M. chimaera	Claritro+Etamb+Rifamp	14 meses	Falência
37	M. abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Moxi	15 meses	Perda de seguimento
7	M. abscessus abscessus	Amica+Claritro+Etamb+Isoniaz+PZA	96 meses	Falência
23	M. abscessus abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Cipro+Doxicicli	38 meses	Falência
9	M. abscessus abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Moxi	16 meses	Falência
59	M. abscessus abscessus	Amica+Tigec+Imipen+Claritro+Moxi	24 meses	Falência
		Média	27 meses	

Fonte: Dados do autor

Lista de antibióticos: Amica: Amicacina (Am); - Azitro: Azitromicina (Az); - Claritro: Claritromicina (Cla); - Cipro: Ciprofloxacino (Cpx); - Doxicicli – Doxiciclina (Dox); - Estrepto: Estreptomicina (S); - Etamb: Etambutol (E); Etionamida (Et); Isoniaz – Isoniazida (H); - Imipen (Imp); Levo – Levofloxacino (Lfx); Mero: Meropenen (Mpm); - Moxi – Moxifloxacino (Mfx) - Rifamp: Rifampicina (R); - Rifabutina (Rfb); PZA – Pirazinamida; - SMT/TMT – Sulfametoxazol +Trimetoprima; - Terizidona (Trz); Tigecic (Tgc);

Verifica se nos casos de tratamento para MNT extrapulmonar que tiveram desfecho de cura uma média de 12 meses de tratamento. Os esquemas de tratamento foram prescritos conforme espécie, local da infecção, efeitos colaterais e contraindicações ao uso, foram utilizados 19 tipos de antibióticos para os diversos esquemas de tratamento pulmonar e extrapulmonar conforme já relatado anteriormente (Tabela 36).



Tabela 36 – Esquema de **tratamento** segundo **tipo** de MNT em casos **extrapulmonares curados**.

MNT EXTRAPULMONAR		
MNT doença Extrapulmonar: 23	Cura	%
	17	73,91

nº caso	MNT extrapulmonar cura	Esquema de tratamento	Tempo
24	M. avium	Amica inalada+Claritro+Etamb+Moxi+Rifabutina	24 meses
40	M. avium	Claritro+Etamb	13 meses
34	M. avium	Claritro+Etamb+Rifamp	16 meses
41	M. avium	Claritro+Etamb+Rifamp	18 meses
8	M. avium	Azitra+Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	21 meses
54	M. intracellulare / M. chimaera	Claritro+Etamb+Rifamp+Levo	24 meses
6	M. abscessus	Amica+Claritro+Ciproflo/Moxi	8 meses
45	M. abscessus	tto1 - Amica+Claritro+amicacina+cipro tto2 - Amica+Claritro+Cipro+Imipenen tto3 Amica+Claritro+Ciproflo	21 meses
51	M. abscessus bolletti	Amica+Imipenen+Claritro+Moxi+Cipro+Cefoxitina	13 meses
20	M. fortuitum	Amica+Claritro	6 meses
32	M. fortuitum	Amica+Claritro+Cipro	6 meses
52	M. fortuitum	Claritro+Cipro	9 meses
61	M. fortuitum	Claritro+Cipro	7 meses
16	M. fortuitum	Claritro+Rifamp+Moxi+Cipro+Doxiciclina	4 meses
22	M. phlei	Amica+Claritro+Cipro	4 meses
74	MCR (Abscessus ou fortuitum)	Amica+Claritro+Moxi	4 meses
49	MCR sem identificação	Claritro+Moxi	6 meses
		Média	12 meses

Fonte: Dados do autor

Lista de antibióticos: Amica: Amicacina (Am); - Azitra: Azitromicina (Az); - Claritro: Claritromicina (Cla); - Cipro: Ciprofloxacino (Cpx); - Doxiciclina – Doxiciclina (Dox); - Estrepto: Estreptomicina (S); - Etamb: Etambutol (E); Etionamida (Et); Isoniaz – Isoniazida (H); - Imipenen (Imp); Levo – Levofloxacino (Lfx); Mero: Meropenem (Mpm); - Moxi – Moxifloxacino (Mfx) - Rifamp: Rifampicina (R); - Rifabutina (Rfb); PZA – Pirazinamida; - SMT/TMT – Sulfametoxazol +Trimetoprima; - Terizidona (Trz);

Verifica se nos 2 óbitos de casos de MNT extrapulmonar uma média de tratamento de 4,5 meses, com esquemas de antibiótico semelhantes ao utilizado no desfecho cura (Tabela 37).

Tabela 37 – Esquema de **tratamento** segundo **tipo** de MNT em casos **extrapulmonares óbitos**.

MNT EXTRAPULMONAR		
MNT doença Extrapulmonar: 23	<b>Óbito</b>	<b>%</b>
	<b>2</b>	<b>8,70</b>

nº caso	MNT extrapulmonar óbito	Esquema de tratamento	Tempo
60	M. avium	Azitro+Claritro+Etamb+Rifamp	6 meses
42	M. avium	Estrepto+Azitro+Etamb+Levo	3 meses
		<b>Média</b>	<b>4,5 meses</b>

Fonte: Dados do autor

Lista de antibióticos: Amica: Amicacina (Am); - Azitro: Azitromicina (Az); - Claritro: Claritromicina (Cla); - Cipro: Ciprofloxacino (Cpx); - Doxicieli – Doxiciclina (Dox); - Estrepto: Estreptomicina (S); - Etamb: Etambutol (E); Etionamida (Et); Isoniaz – Isoniazida (H); - Imipenen (Imp); Levo – Levofloxacino (Lfx); Mero: Meropenen (Mpm); - Moxi – Moxifloxacino (Mfx) - Rifamp: Rifampicina (R); - Rifabutina (Rfb); PZA – Pirazinamida; - SMT/TMT – Sulfametoxazol +Trimetoprima; - Terizidona (Trz);

Nos casos de tratamento de MNT extrapulmonar com outros desfechos, nesta categoria observa se apenas a perda de seguimento com tempo de tratamento médio de 12 meses (Tabela 38).

Tabela 38– Esquema de **tratamento** segundo **tipo** de MNT em casos **extrapulmonares outros desfechos**.

MNT EXTRAPULMONAR		
MNT doença Extrapulmonar: 23	<b>Outros desfechos</b>	<b>%</b>
	<b>4</b>	<b>17,39%</b>

nº caso	MNT extrapulmonar outros desfechos	Esquema de tratamento	Tempo	Desfecho
11	M. avium	Amica+Azitro+Etamb+Rifamp	13 meses	Perda de seguimento
26	M. peregrinum	Azitro+Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	5 meses	Perda de seguimento
56	MNT sem identificação	Estrepto+Azitro+Etamb+Rifamp+Isoniaz+Levo	24 meses	Perda de seguimento
57	M. marseillense (MAC)	Etamb+Rifamp+Isoniaz+PZA	6 meses	Perda de seguimento
		<b>Média</b>	<b>12 meses</b>	

Fonte: Dados do autor

Lista de antibióticos: Amica: Amicacina (Am); - Azitro: Azitromicina (Az); - Claritro: Claritromicina (Cla); - Cipro: Ciprofloxacino (Cpx); - Doxicieli – Doxiciclina (Dox); - Estrepto: Estreptomicina (S); - Etamb: Etambutol (E); Etionamida (Et); Isoniaz – Isoniazida (H); - Imipenen (Imp); Levo – Levofloxacino (Lfx); Mero: Meropenen (Mpm); - Moxi – Moxifloxacino (Mfx) - Rifamp: Rifampicina (R); - Rifabutina (Rfb); PZA – Pirazinamida; - SMT/TMT – Sulfametoxazol +Trimetoprima; - Terizidona (Trz);

#### 4. DISCUSSÃO

Os dados apresentados nesta dissertação de mestrado descrevem e analisam os pacientes atendido no Hospital Nereu Ramos entre os anos de 2010 e 2018, encaminhados para avaliação quanto a possibilidade de doença por MNT. A descrição e análise dos casos deste trabalho, deverão mostrar as características dos pacientes, e as doenças causadas pelas principais MNTs em SC e seus desfechos, contribuindo com o aprimoramento de melhores condutas a serem adotadas no futuro.

O presente estudo contou com a participação de 99 pacientes, sendo que 24 não preencheram critérios para caracterizarmos como doença por MNT. O total de pacientes com critérios de doença e que fizeram tratamento foi de 75, sendo 52 (69,33%) casos pulmonares, e 23 (30,67%) com manifestação extrapulmonar. Estudo retrospectivo multicêntrico realizado em prontuários médicos nos EUA, em Iowa durante 20 anos, relatou características de 365 pacientes (n=185; 56,7% pulmonar e n= 180; 43,3% extrapulmonar) (HANNAH et al., 2020). Lopez-Luis descreve 158 casos em estudo de 2001 a 2017 no México com 67 (42%) casos de MNT pulmonar e 91 (57%) extrapulmonar (LOPEZ-LUIS et al., 2020). Estudo de Adzic-Vukicevic na Sérvia em uma seguimento de 7 anos, encontrou 85 pacientes com MNT, destes apenas 2 eram extrapulmonar (ADZIC-VUKICEVIC et al., 2018). Estudo semelhante ao nosso realizado entre 2005 a 2016 em um hospital no nordeste do Brasil, no estado do Ceará, encontrou 69 pacientes com MNT isolada, destes 42 (60,9%) tinham doença pulmonar, e os outros 27 (39,1%) extrapulmonar (MOTA et al., 2020). Esse estudo, teve dificuldade na identificação da espécie de MNT em 41 casos (MOTA et al., 2020).

A descrição de casos de MNT em centros de referência ou estudos multicêntricos relatando a experiência em cuidados de pacientes com doença pulmonar e extrapulmonar é escassa na literatura, talvez porque não há obrigação de notificação compulsória das micobacterioses atípicas na maioria dos países, e por ser mais prático relatar as infecções pulmonares e extrapulmonares em momentos diferentes pelas diferenças clínicas das mesmas. No Brasil num período de praticamente 20 anos, encontramos somente 9 artigos relatando descrição de casos pulmonares com critérios clínicos (Figura 2 e Tabela 2) e as espécies mais comuns de MNT com somente 6 deles incluindo desfechos (CARNEIRO et al., 2018b; COELHO et al., 2022; DA COSTA et al., 2013; DE LIMA et al., 2013; DE MELLO et al.,

2013; MATOS et al., 2004; MONTEIRO et al., 2018a; MOTA et al., 2020; PUGA et al., 2018).

Em contraste, inquéritos com descrição de frequência de espécies de MNT em laboratórios de referência são mais comuns (ALVES BENSI; PANUNTO; RAMOS, 2013; BONA et al., 2011; CHIMARA et al., 2004; CONDE et al., 1999; COSTA et al., 2019; DE LIMA et al., 2013; MARIA; BARRETO; DIAS CAMPOS, 2000; NUNES-COSTA et al., 2016; OPLUSTIL et al., 2002; PEDRO, HELOISA DA SILVEIRA PARO PEREIRA, MARIA IZABEL FERREIRA GOLONI, MARIA DO ROSÁRIO ASSAD UEKI; CHIMARA, 2008; PUGA et al., 2018; UEKI et al., 2005; WILDNER et al., 2014; ZAMARIOLI, LILIANA APARECIDA COELHO et al., 2008; ZAMARIOLI et al., 2009). A possibilidade de um achado de MNT significar um doente através de diagnóstico presuntivo foi descrita por Winthrop e colaboradores em 2010, onde relatou que 183 (86%) de 214 indivíduos identificados presuntivamente como casos de doença pulmonar pelos critérios (ATS/IDSA)(GRIFFITH et al., 2007b) foram confirmados, quando as condições clínicas e quadros radiológicos foram avaliados. Estudo recente de Marques e colaboradores (MARQUES; FERRAZOLI; CHIMARA, 2019), descreve um inquérito onde foram identificadas 5.392 culturas de MNTs isoladas a partir de espécimes clínicos pulmonares de um total de 3.883 indivíduos. Após identificar a espécie de MNT pelo método PRA-hsp65 descartando *M. tuberculosis*, 1.014 (35,67%) preencheram os requisitos para a análise dos critérios microbiológicos da ATS/IDSA para o diagnóstico das micobacterioses pulmonares, e destes, 448 (44,18%) foram identificados como potenciais casos de micobacteriose pulmonar. Todos os demais indivíduos tiveram uma cultura de MNT seguida de culturas posteriores sem crescimento de micobactérias. Em nosso estudo tivemos casos não confirmados como doença (24/99; 24,25%), que ficaram classificados como suspeita de doença por MNT, principalmente pulmonar que não atendiam os critérios de diagnóstico, e permanecem ainda sendo monitorados no ambulatório em períodos regulares até a confirmação ou a exclusão definitiva da suspeita, ou surgimento de doença.

Entre os 52 pacientes com doença pulmonar tivemos um único caso que não quis tratar a infecção. Esse caso teve a MNT isolada por diversas vezes no escarro, e recebia antibiótico específico contra *P. aeruginosa* a qual era encontrada em conjunto com a MNT. Dos 23 pacientes com doença extrapulmonar que acompanhamos, todos tiveram indicação de tratamento para infecção por MNT. Destes, 10 (43,47%) casos foram de doença disseminada, e 09 (39,13%) casos se apresentaram pós-cirurgia de mama. A média de idade destes

pacientes era de 37,70 +/- 13,07 anos, maioria (17/23; 73,91%) eram do sexo feminino, e quase todos estavam concentrados na região da Grande Florianópolis.

Em relação às infecções por MNT extrapulmonar no Brasil, tivemos o relato de grande quantidade de casos de MNT de sítio cirúrgico entre 2004 e 2008, com a maioria dos agentes etiológicos fazendo parte do MCR - CMA (LEÃO et al., 2010). Além desse estudo, outras publicações são apresentadas através de relato de casos isolados, descrevendo quadros clínicos em sítios específicos, relatando manifestações e experiências no tratamento da doença extrapulmonar tais como infecções de pele e agentes etiológicos pouco comuns como *M. marinum* (CARVALHO; FERRAZOLI; RIVERON, 2012; NUNES et al., 2014; SEIDEL et al., 2022). Os casos extrapulmonares em nosso trabalho foram em maior frequência as infecções disseminadas e as relacionados a pós-operatório de cirurgia de mamas. Os casos disseminados 10 (43,47%) com maior frequência, provavelmente estão relacionados ao hospital do estudo por este ser referência em tratamento de casos de AIDS, e a ocorrência de doença micobacteriana disseminada ser uma infecção oportunística possível como diagnóstico diferencial, sendo detectada nas investigações. Tivemos como a segunda forma de manifestação extrapulmonar de MNT os casos de pós-operatório de cirurgia em mama, 09 (39,13%) encaminhados ao ambulatório de MNT para avaliação de tratamento antibiótico com a infectologia.

A reunião de casos pulmonares e extrapulmonares que preencham critérios da ATS/IDSA (GRIFFITH et al., 2007b), onde os pacientes sejam acompanhados por todo o período de tempo de tratamento que é longo (em torno de 16 a 24 meses), e que após o tratamento fiquem ainda em acompanhamento para verificar falência ou recidiva da doença é pouco frequente de ser relatado. Nosso estudo é um desses casos, e de forma similar com esses estudos, o isolado bacteriano de sítio pulmonar foi mais frequente (ADJEMIAN et al., 2012; BEMER et al., 2021; CARNEIRO et al., 2018b; DA COSTA et al., 2013; DAILLOUX et al., 2006; DE MELLO et al., 2013; DIEL et al., 2020; FLESHNER et al., 2016; MARRAS et al., 2017; MATOS et al., 2004; PUGA et al., 2018; SCHIFF et al., 2019).

O estudo com maior quantidade de casos de MNT pulmonar no Brasil foi o de Mello no Rio de Janeiro (RJ) com análise retrospectiva de 18 anos (DE MELLO et al., 2013). Esse estudo descreve 174 casos, dos quais, 127 preencheram os critérios da ATS/IDSA. O segundo lugar em número de casos no Brasil, corresponde a artigo de Carneiro realizado no Rio Grande do Sul (RS), compreendendo um período de 10 anos (CARNEIRO et al., 2018b), com 100 casos pulmonares e dos quais 74 preencheram os critérios da ATS/IDSA. Na nossa

amostra acompanhamos 52 pacientes por 9 anos com diagnóstico de doença pulmonar, e muitos desses pacientes ainda seguem em acompanhamento.

A faixa etária média entre os pacientes com MNT doença pulmonar foi 44 a 62,4 anos nos estudos brasileiros (CARNEIRO et al., 2018b; COELHO et al., 2022; DA COSTA et al., 2013; DE LIMA et al., 2013; DE MELLO et al., 2013; MATOS et al., 2004; MONTEIRO et al., 2018b), sendo que no nosso estudo encontramos uma média de idade para doença pulmonar de 56,67% DP $\pm$ 16,40.

A faixa de idade do estudo com maior quantidade de pacientes com manifestação extra pulmonar no Brasil (LEÃO et al., 2010) que avaliou relatos em 7 estados, foi de 41 a 55 anos. A média de idade dos pacientes do nosso estudo com manifestação extrapulmonar foi mais baixa, de 37,7 (+/-13,07) anos.

Em relação a distribuição segundo sexo, no nosso estudo, vemos que os casos do sexo feminino foram mais frequentes entre os pacientes que tiveram diagnóstico de doença por MNT quando avaliamos em conjunto o sítio pulmonar e os casos extrapulmonares (n=42/75; 56%), diferente do predomínio de sexo masculino entre os 24 pacientes em que havia achado de MNT, mas que ao se investigar não foi verificada doença (n=14; 58,33%). Em estudo onde se considerou doença pulmonar e extrapulmonar, foi encontrado um pequeno predomínio de mulheres nos EUA, 52,9% entre 365 pacientes (HANNAH et al., 2020), semelhante ao que encontramos.

As características da doença por MNT pulmonar em indivíduos sem fatores predisponentes clinicamente aparentes foram descritos em coortes predominantemente femininas. O fenótipo característico inclui idade avançada, estatura alta, corpo esbelto, acometimento do lobo pulmonar médio, bronquiectasia nodular predominante na língua, frequência aumentada de escoliose, *pectus excavatum* e prolapso da válvula mitral (HENKLE et al., 2015). descreve os achados de 1.146 casos de MNT pulmonar em residentes do Oregon de 2007 a 2012. A idade média foi de 69 anos (variação de 0,9 a 97 anos). Os casos foram observados mais frequentemente em pacientes do sexo feminino (56%), mas entre os pacientes com menos de 60 anos, a doença foi mais comum em indivíduos do sexo masculino (54%).

Ao se analisar a distribuição de sexo em doença extrapulmonar no estudo de Leão e colaboradores em 2010, o predomínio de mulheres teve uma variação ampla, sendo encontrada em alguns estados com predomínio de até 73%, e em outros sendo minoria com números de 27,8% dos casos de MNT extrapulmonar (isso aconteceu devido o tipo de sítio

cirúrgico que complicou com infecção por MNT). Nosso estudo mostrou predomínio de mulheres de 17/23 (73,91%) dos casos nas infecções por MNT extrapulmonar (LEÃO et al., 2010).

Estudo na Índia demonstrou uma média de idade menor, com distribuição de infecções pulmonares e extrapulmonares de  $32,40 \pm 23,33$  e  $41,88 \pm 18,41$ , respectivamente. As infecções por MNT foram encontradas predominantemente em homens (54,8%) com manifestação pulmonar, em comparação com mulheres (45,2%), enquanto nas amostras extrapulmonares o sexo feminino (71,4%) apresentou maior predominância em relação ao sexo masculino (28,6%) (THANGAVELU et al., 2021).

Na Bélgica, em estudo analisando casos de 3 centros de referência de forma retrospectiva, entre 2010 a 2017, 165 pacientes tiveram manifestação pulmonar e critérios da ATS/IDSA preenchidos, sendo que 57% deles eram do sexo masculino, e média de idade de 64 anos (RINGSHAUSEN et al., 2016). Em estudo realizado na França com infecções por MNT com 12 anos de análise retrospectiva, que analisou 170 pacientes, os casos de MNT com manifestação pulmonar corresponderam a 54,1% dos casos e média de idade de 61,5 (6-92) anos para os casos pulmonares e, de 52 (1-90) anos para os casos de MNT extrapulmonar. Existiu predomínio do sexo feminino nos casos pulmonares 53/92 (57,61%), e também nos extrapulmonares 51/78 (65,39%) (BLANC et al., 2016).

A comparação sociodemográfica de MAC e CMA que foram os agentes etiológicos mais frequentes no nosso estudo encontrou uma média de idade no grupo de MAC de 61,38 anos, com DP +/- 14,89, e no grupo de CMA de 50,42 anos, com DP +/- 17,63. Embora a frequência de infecção por MAC tenha sido maior entre homens, pacientes com DPOC, que relataram tabagismo atual ou prévio, e com sintomas (tosse seca ou produtiva, dispneia, hemoptise), nenhuma variável foi associada à ocorrência de infecção por MAC ou CMA ao nível de significância dos testes estatísticos.

A distribuição dos casos clínicos de MNT nas macrorregiões de SC é pela primeira vez descrita, e percebemos um padrão irregular, mostrando uma concentração maior dos casos na região litoral, semelhante ao descrito nos casos de TB do estado, que se concentra mais na região litorânea (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022); apesar de não se fazer uma correlação dos casos com a concentração populacional, como é feita na TB, com incidência medida por casos por 100.000 habitantes.

Observou-se um maior número de casos de MNT pulmonar e extrapulmonar na macrorregião da Grande Florianópolis (n=20; 38,46% e n= 19; 82,61% respectivamente).

Adicionalmente para as doenças por MNT pulmonares destaca-se a região do Vale do Itajaí (n= 9; 17,31%) e também a do Sul de SC (n= 8; 15,38%). Não foram identificados casos na região do Planalto Norte e da Serra Catarinense, uma hipótese pensada, seria uma relação com o tipo de solo, reservatórios de águas, ou temperatura que pode não predispor o aparecimento das MNT patogênicas, vistas em outras regiões. Tal hipótese teria que ser verificada através de novas pesquisas, com análise das características ecológicas conforme Falkinham descreve nos EUA (FALKINHAM, 2021).

Foi identificado infecção extrapulmonar apenas em três macrorregiões, com a Grande Florianópolis concentrando quase todos os casos das infecções extrapulmonares (n=19; 82,61%). Na região da Foz do Rio Itajaí foram acompanhados três casos de infecção extrapulmonar (três casos de infecção disseminada), e apenas um caso no Sul do Estado, de infecção do tecido celular subcutâneo, após lipoaspiração. A justificativa para esta distribuição concentrada próximo a capital do estado, não foi estudada, presumimos a facilidade de acesso ao ambulatório do hospital de referência pela proximidade geográfica.

Em relato de LEÃO e colaboradores., em 2010, uma cepa particular de *M. abscessus ssp. massiliense* foi associada a uma epidemia prolongada de infecções pós-cirúrgicas em sete estados brasileiros (PA, GO, RJ, ES, RS, PR e SP), sugerindo que esta cepa poderia estar distribuída em território brasileiro e melhor adaptada para causar infecções de sítio cirúrgico (LEÃO et al., 2010). Não encontramos relato de nenhuma MNT desta subespécie nos isolados em SC.

Associado ao nosso trabalho foi realizado pesquisa epidemiológica com amostras do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Santa Catarina (LACEN de SC), retrospectivo, abordando o período de 2010 a 2019, onde foram analisadas amostras clínicas pulmonares e extrapulmonares de 575 indivíduos. Entre as amostras analisadas as espécies mais frequentes foram do Complexo *Mycobacterium avium* (23,6%), *Mycobacterium fortuitum* (20%) e Complexo *Mycobacterium abscessus* (13,6%). As taxas de isolamento de espécies de MNT aumentaram de 0,4 isolados/100.000 habitantes em 2010 para 1,9 isolado/100.000 habitantes em 2019 (SANTOS et al., 2022) artigo submetido a publicação.

A bronquiectasia é um fator de risco conhecido para desenvolvimento de MNT como doença (SHTEINBERG et al., 2018). Esta foi a comorbidade descrita no nosso estudo com maior frequência (n= 26/75; 34,67%) seguida da DPOC, descrita para 19 (25,33%) pacientes, e a infecção pelo HIV, com 14 (18,67%) casos.



Estudo em banco de dados de adultos com bronquiectasias em Israel, entre 2010 e 2016, excluindo fibrose cística e fibrose pulmonar idiopática (no nosso estudo a bronquiectasia englobou quatro pacientes com FC), encontrou na população geral (sem bronquiectasias), 1.476 (0,055%) pessoas que tiveram identificado MNT em espécimes respiratórios nesse período. No banco de registro de 6.347 pessoas com bronquiectasias, em 105 (1,7%) foi identificado crescimento de MNT durante o acompanhamento. Apenas 30 (0,48%) casos apresentavam duas ou mais culturas da mesma espécie de MNT, representando colonização. A incidência de crescimento de MNT entre todos os pacientes com bronquiectasias (n=6.274) foi estimada em quatro estratos de idade: 18–39, 40–59, 60–79 e  $\geq 80$  anos, 50% dos pacientes tinham entre 60 e 80 anos, com distribuição de idade semelhante entre pacientes com e sem culturas micobacterianas disponíveis. Além disso 43% dos pacientes com bronquiectasias nesse estudo emigraram de áreas onde a TB era comum (SHTEINBERG et al., 2018).

Uma condição clínica muito comum foi o relato de tratamento prévio de TB ao momento de diagnóstico da infecção por MNT. Em 53/75 (70,67%) casos de MNT doença há relato de pelo menos um tratamento iniciado para TB. Em 15/24 (62,50%) casos sem critérios para doença por MNT o tratamento para TB foi também realizado. Esses fatos teriam sua explicação em que se dá tratamento anti-TB ao achado de BAAR em um paciente sintomático, associado a que na época não tínhamos a disposição o Teste Rápido Molecular, para detecção do DNA do Mtb. Dessa forma iniciava-se o tratamento, até que uma suspeita de não doença, ou o resultado de uma cultura mostrava uma MNT. A coexistência das duas micobactérias (Mtb e MNT), é relatada na literatura (SOHN et al., 2017; YILMAZ; UÇAR; SAĞLAM, 2017), mas o que se observa é que muitos pacientes tiveram o diagnóstico de TB (no nosso estudo a comprovação do tratamento existe, com a notificação), mas nem sempre temos a cultura positiva com o achado do Mtb.

Em estudo publicado este ano, Fong e colaboradores avaliam fenótipo de bronquiectasia pós-TB que é prevalente em muitos países, mas é pouco estudado. Entre 2010 e 2017 em Cingapura avaliou-se dados demográficos, sintomas, função pulmonar, microbiologia e escores de FACED, com o escore final de sete pontos (função pulmonar, idade, colonização por *P. aeruginosa*, extensão radiológica e dispneia – escala do Medical Research Council – MRC). Os participantes com diagnóstico de bronquiectasia pós-TB foram comparados com aqueles com bronquiectasias de outras etiologias. Dos 148 participantes a média de idade era de  $63 \pm 9$  anos; 46 (31,1%) apresentavam bronquiectasias pós-TB e 102

(68,9%) apresentaram outras etiologias. Em comparação com outras etiologias, os participantes com bronquiectasia pós-TB apresentaram IMC significativamente menor, hemoptise, menor volume expiratório forçado em um segundo (VEF1), isolamento mais frequente de micobactérias não tuberculosas (MNT) e maior escore FACED indicando maior gravidade da doença (FONG; LOW; YII, 2022).

De Mello e colaboradores, relatam como condições mais identificadas a bronquiectasia (21,8%), DPOC (20,7%) e doenças cardiovasculares (15,5%). Uma menor proporção de pacientes foi identificada com AIDS (9,8%), diabetes (9,8%) e hepatite C (4,6%)(DE MELLO et al., 2013). Já Carneiro e colaboradores descrevem que condições associadas incluíram anormalidades estruturais nos pulmões, como bronquiectasias, em 23% dos casos; DPOC, em 17%; e condições imunossupressoras, como AIDS, em 24% dos pacientes (CARNEIRO et al., 2018a).

Em nosso estudo avaliando os casos extrapulmonares, as duas comorbidades/fatores de risco mais frequentes foram a sorologia positiva para HIV (n= 10; 43,48%) e cirurgia plástica prévia (n= 9; 39,13%).

Carvalho e colaboradores (2012) fazem revisão da literatura de 44 artigos em 2012 com descrição de surtos internacionais e nacionais, a maioria relacionado a procedimentos médicos não invasivos como acupuntura e aplicações de diversas substâncias, sendo comum a utilização de água de abastecimento para limpeza dos equipamentos. No Brasil o relato destes surtos estava relacionado a *M. abscessus* subespécie *massiliense*. (CARVALHO; FERRAZOLI; RIVERON, 2012; LEÃO et al., 2010).

No caso do HIV a infecção oportunista por MNT é relacionada aos índices de linfócitos T CD4/mm<sup>3</sup>, variável não estudadas em nosso trabalho. Múltiplos fatores são necessários para a patogênese da doença pulmonar por MNT, incluindo exposição ambiental suficiente, fatores de suscetibilidade do hospedeiro e fatores de virulência micobacteriana (COWMAN et al., 2019; HONDA; KNIGHT; CHAN, 2015).

O tratamento prévio para TB foi realizado em 45 (82,54%) dos 52 casos pulmonares e em 8 (34,78%) dos 23 casos extrapulmonares. Bemer e colaboradores relatam em estudo multicêntrico realizado na França durante 6 anos onde foi incluído 477 pacientes com MNT pulmonar, o encontro de 68% com comorbidades respiratórias onde a sequela de TB estava presente em 31,4% dos pacientes e imunossupressão em 16,8% dos casos (BEMER et al., 2021).

No Brasil, estudo no RJ (DE MELLO et al., 2013) mostrou o fator de risco de ter tido TB no passado em 101 dos 174 (58%) casos de MNT. E no RS (CARNEIRO et al., 2018a), 85/100 pacientes tinham realizado tratamento de TB antes do diagnóstico de MNT, mais parecido com nosso achado que foi de 82,54%.

No nosso estudo, a maioria dos pacientes com doença por MNT (75) era ex-fumante (n= 31; 41%), sendo mais frequente a história de tabagismo entre os pacientes com doença pulmonar (31/52; 59%). É farta a literatura que indica que sintomas de DPOC, Asma e bronquiectasias tem como uma das etiologias o tabagismo (AKSAMIT et al., 2017; ANDRÉJAK et al., 2013; BONAITI et al., 2015; CHALMERS et al., 2018; FONG; LOW; YII, 2022; GOLD, 2022; KLANN; BEAL; TREMBLAY, 2019; LAKE et al., 2016; PEREIRA et al., 2019; SONNENBERG et al., 2000; WU; HOLLAND, 2015). Em relato de uma série de 44 pacientes com DPOC grave submetidos cirurgias de redução do volume pulmonar entre 2013 e 2017 em um único hospital na Suíça, foi encontrado em 8/44 (18,2%) pacientes MNT (BERRA et al., 2019). Em estudo brasileiro cerca de 62,1% tinham história atual ou pregressa de tabagismo (DE MELLO et al., 2013)

Quando inaladas por indivíduos suscetíveis, tais como os portadores de doenças pulmonares crônicas, as MNT podem levar a sintomas respiratórios crônicos, progressivos e às vezes fatais (GOPALASWAMY et al., 2020; RATNATUNGA et al., 2020).

Considerando as manifestações clínicas avaliadas entre os pacientes com MNT doença (pulmonar e extrapulmonar), o emagrecimento foi o sintoma mais relatado, presente em 60% dos pacientes, seguido de tosse com expectoração (53,33%) e dispneia (50,67%). Quando analisamos as queixas no grupo de pacientes com MNT doença pulmonar isoladamente, a tosse com expectoração foi o sintoma mais frequente, acometendo 73% dos doentes, seguida de emagrecimento (69,23%) e dispneia (67,31%).

As manifestações clínicas das infecções por MNT extrapulmonares teve como principal sintoma reportado o emagrecimento (39,13%) e a secreção em ferida operatória (FO) cirurgia de mama (39,13%), seguidos de febre (34,78%). No entanto, o emagrecimento esteve presente como principal sintoma em ambas as condições, pulmonar e extrapulmonar.

Blanc e colaboradores em uma coorte que avaliou pacientes de 2002 a 2013 encontrou como sintomas clínicos mais frequentes a febre e sudorese noturna que variou de 33 a 6% dependendo do agente etiológico, e a tosse que tinha uma frequência de 31,3% a 53,3% como sintoma respiratório (BLANC et al., 2016). Schiff e colaboradores em uma avaliação de casos por um período de 7 anos em um hospital do Reino Unido, relata o sintoma

mais frequente a tosse produtiva (SCHIFF et al., 2019). Mello por sua vez, relata sintomas respiratórios únicos presentes em 60,9% dos 174 pacientes avaliados, e em 30,5% os sintomas respiratórios vinham acompanhados de febre e perda de peso (DE MELLO et al., 2013)

Entre os pacientes com MNT doença, as categorias de IMC normal (n= 15; 53,57%) e de magreza (n= 9; 32,14%) foram as mais frequentes. Perfil semelhante foi observado entre os pacientes sem doença por MNT, onde a categoria peso normal foi mais frequente. As colunas correspondentes aos desfechos clínicos (presente para os que tinham doença) indicam maior frequência de pacientes com IMC normal (n =12; 54,54%) entre os que evoluíram para cura e a mesma frequência de IMC normal e magreza foi vista entre os que apresentaram outros desfechos clínicos. Como os dados do nosso estudo foram escassos, não nos sentimos confortáveis para comparação com nenhum estudo.

No entanto, dada a importância do estudo, citamos aqui o trabalho de Song e colaboradores (2021), realizado na Coreia do Sul, demonstrou-se o impacto do IMC e sua alteração no desenvolvimento de MNT pulmonar, aonde um total de 5.670.229 indivíduos foram incluídos na análise final. Comparado com o grupo IMC <18,5 kg m<sup>2</sup>, a incidência de MNT pulmonar diminuiu gradualmente com o aumento do IMC, sendo a relação peso e altura inversamente relacionada ao desenvolvimento de doença pulmonar, e quando havia perda de peso aumentava o risco de doença pulmonar (SONG et al., 2021).

As características de imagens pulmonares com achado de doença por MNT foram divididas em cavitárias e não cavitárias em nosso trabalho. Dos 52 pacientes com doença pulmonar, 18 (34,62%) apresentaram padrão de imagem nodular e bronquiectasias e 33 (63,46%) padrão bronquiectásico, nodular cavitário e fibrocavitário. Entre os pacientes com doença extrapulmonar, nenhum apresentou imagem torácica com cavitação e cinco (21,74%) possuíam doença nodular sem cavitações (todos tinham MNT disseminada).

Tivemos também o registro de alterações radiológicas em paciente sem critérios de doença por MNT. Dentre esses pacientes, nove (37,50%) apresentaram bronquiectasias não cavitárias, com lesão nodular e em dois (8,33%) pacientes foram encontradas cavitações, ou lesão fibrocavitária na imagem. Por fim, 10/24 (41,67%) pacientes do grupo sem doença por MNT tinham alterações radiológicas diferentes de bronquiectasia, nódulos e cavitações, e três (12,50%) não apresentavam registro de imagens no prontuário (conforme relatado anteriormente alterações estruturais pulmonares facilitam a infecção por MNT, porém nem sempre teremos doença).

Dos Anjos e colaboradores, em artigo de revisão da literatura publicado em 2020, descrevem cavitações pulmonares em 88,9% dos pacientes com doença pulmonar por MNT, bronquiectasias em 77,8%, e nódulos pulmonares em 55,6%, e um alerta para quando encontrado lesão pulmonar envolvendo do lobo médio e língula para etiologia desta doença (DOS ANJOS et al., 2020).

A relação entre desfecho clínico e tipo de imagem de lesão pulmonar entre os pacientes com MNT doença pulmonar revelou frequência maior de cura, de 78,95%, entre pacientes com imagem bronquiectásica não cavitária nodular quando comparado àqueles com imagem nodular cavitária ou fibrocavitária, cuja frequência de cura foi de 54,55%, embora sem significância estatística (RP = 1,45; IC95% = 0,98; 2,13; p-valor = 0,134 para o teste exato de Fisher), Essa relação também foi encontrada em coorte realizada no RJ, onde Mello e colaboradores (DE MELLO et al., 2013) relata a doença cavitária mais comum entre os infectados por *M. kansasii*, o desfecho da doença foi semelhante para aqueles com lesões cavitárias e não cavitárias (72,7% e 67,0%, respectivamente). Já entre os infectados com MAC ou *M. abscessus*, as taxas de cura pareciam um pouco mais altas para aqueles com doença não cavitária, embora esse efeito não fosse significativo (DE MELLO et al., 2013).

Em nosso estudo entre os casos de MAC e CMA com resultado de imagem de tórax cavitária ou fibrocavitária e que tiveram pior desfecho clínico, ou seja, desfecho diferente de cura, nenhuma variável foi ao nível de significância de 5%.

Estudo com pacientes DPOC após cirurgia de redução de volume pulmonar encontrou o MAC como a MNT identificada mais prevalente (5/8, todas subtipo *M. avium*). Outras MNT identificadas foram: *Mycobacterium xenopi* (n = 1), *Mycobacterium gordonae* (n = 1) e uma NTM de rápido crescimento (n = 1; crescimento rápido, não pigmentada) (BERRA et al., 2019).

Em nosso estudo observamos a descrição de 14 espécies, e a MNT mais frequente entre as MCL e MCR foi o MAC, representando 26/52 (50%) casos pulmonares e 10/23 (43,48%) extrapulmonares.

Em segundo lugar em frequência no pulmão, observou-se o CMA, com 20/52 (38,46%) casos, e na localização extrapulmonar, o *M. fortuitum*, com 5/23 (21,74%) casos. *M. kansasii* acometeu quatro (7,69%) pacientes dentre os casos pulmonares, sendo a terceira causa mais frequente. Já entre os casos extrapulmonares, o CMA e o MCR sem identificação ocuparam juntos a terceira posição com três (13,04%) casos cada. Espécies mais comuns em estudo retrospectivo na França, com 12 anos de seguimento, encontrou 16 espécies de MNT.

*Mycobacterium avium* (31,8%) e *M. intracellulare* (20%) foram as espécies mais comuns identificadas, seguidas por *M. marinum* (13,5%), *M. kansasii* (10,6%), *M. xenopi* (9,4%), micobactérias de crescimento rápido (9,4%) e outras micobactérias de crescimento lento (5,3%) (BLANC et al., 2016), não encontramos a descrição de nenhum *M. marinum* ou *M. xenopi* durante a análise destes anos.

Em 2020 Jhun e colaboradores, publicaram estudo realizado na Coreia do sul com análise de dados de 16 anos, com um total de 1.445 pacientes com MNT pulmonar sem tratamento prévio que foram diagnosticados entre 1997 e 2013. O estudo mostrou uma maior frequência de *Mycobacterium avium* (n=655), *M. intracellulare* (n=487), *M. abscessus* (n=129) e *M. massiliense* (n=174). Os fatores associados à mortalidade em pacientes com doença pulmonar foram analisados usando um modelo multivariável de Cox após ajuste para dados demográficos, radiológicos e etiológicos. As taxas globais de mortalidade cumulativa de 5, 10 e 15 anos para os pacientes com doença pulmonar foram 12,4%, 24,0% e 36,4%, respectivamente (JHUN et al., 2020b).

Na análise multivariada, os seguintes fatores foram significativamente associados à mortalidade em pacientes com doença pulmonar por MNT: idade avançada, sexo masculino, baixo índice de massa corporal, aspergilose pulmonar crônica, malignidade pulmonar ou extrapulmonar, doença cardíaca ou hepática crônica e velocidade de hemossedimentação. O agente etiológico que também foi significativamente associado à mortalidade foi o *M. intracellulare* com uma razão de risco ajustada (aHR) de 1,40, IC 95% 1,03–1,91; *M. abscessus* teve um aHR de 2,19, IC 95% 1,36–3,51; e *M. massiliense* teve um aHR de 0,99, IC 95% 0,61–1,64, em comparação com *M. avium*. A mortalidade também foi significativamente associada à forma radiológica de MNT para a forma bronquiectásica nodular cavitária (aHR 1,70, IC 95% 1,12–2,59) e a forma fibrocavitária (aHR 2,12, IC 95% 1,57–3,08), em comparação com a forma bronquiectásica nodular não cavitária (JHUN et al., 2020a).

Em um estudo abrangendo 30 países em seis continentes, a espécie de MNT mais comum isolada de amostras pulmonares foi MAC, seguida por *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, complexo *Mycobacterium abscessus* (MABC) e *Mycobacterium kansasii*. MAC foi mais comum no norte da Europa em comparação com o sul da Europa, onde *M. xenopi* foi mais comum. Eslováquia e a Polônia tiveram as taxas mais altas de *M. kansasii* na Europa (HOEFSLOOT et al., 2013)

Em pacientes do estudo carioca com 174 pacientes dentre as quatro espécies de micobactérias que foram responsáveis por 85,6% das infecções por MNT o *M. kansasii*, estava em primeiro lugar com 59 casos (33,9%); o complexo *M. avium*, em segundo com 53 (30,4%) casos; seguido de *M. abscessus*, 23 (13,2%); e *M. fortuitum*, 14 (8,0%) (DE MELLO et al., 2013). Carneiro e colaboradores no RS tiveram uma prevalência de MAC semelhante com a nossa em SC, com complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em 35% dos casos sendo mais frequente, diferindo na frequência do segundo lugar onde o *M. kansasii*, está com 17%; e *M. abscessus*, em terceiro lugar, com 12% dos casos pulmonares, (CARNEIRO et al., 2018a). Em SC o CMA aparece em segunda posição nos casos pulmonares.

Por outro lado, um outro estudo de RS, publicado em 2014, onde há relato de 109 casos notificados para infecção extrapulmonar por MNT entre 2007 e 2011, 43 (39%) casos tiveram crescimento micobacteriano confirmado em cultura. O padrão de restrição PRA-hsp65 identificou os isolados como *M. Abscessus* tipo 2, e o sequenciamento parcial de rpoB confirmou a identificação como *M. abscessus subsp. bolletii*. Todos os isolados foram sensíveis à amicacina e resistentes à ciprofloxacina, doxiciclina, sulfametoxazol, moxifloxacina e tobramicina. A maioria dos isolados (72%) foi totalmente suscetível à cefoxitina, mas seis isolados (14%) foram totalmente resistentes à claritromicina. (NUNES et al., 2014). Em nosso estudo, o MAC era o mais frequente inclusive nos sítios extrapulmonares.

Dos 75 pacientes que tiveram diagnóstico de doença por MNT no nosso centro, apenas 12 realizaram Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA); destes, 9 corresponderam a amostras de pacientes com MNT pulmonar e três a amostras de pacientes com MNT extrapulmonar. Todos os pacientes com TSA de MNT extrapulmonar tiveram cura da doença. Já entre os pacientes com TSA de MNT pulmonar, a frequência de cura foi de 55,56%, não podemos afirmar que esses índices de cura tiveram relação com o TSA devido o número pequeno de testes.

Sobre os desfechos da doença extrapulmonar, verificamos que dos três casos da foz do Rio Itajaí, dois tiveram perda de seguimento, o outro caso teve o desfecho de cura, e o caso do Sul foi considerado cura. Na Grande Florianópolis, estavam 19 casos (82,61%) de infecção extrapulmonar do estado de SC, correspondendo assim a grande maioria dos casos desta macrorregião. Não foi feita nenhuma análise quanto a possibilidade de que houve maior facilidade de acesso ao ambulatório ao centro de referência em MNT para pacientes desta região, quantidade de cirurgias plásticas ocorrido por macrorregiões, e número de infecções

por HIV por macrorregião, que poderiam auxiliar na análise de fatores associados a essa frequência.

Em relação aos desfechos de doença pulmonar e extrapulmonar, um estudo realizado num hospital na França com casos entre 2002 a 2013, o desfecho de cura foi similar para os dois tipos de infecção (BLANC et al., 2016). Além disso, dos 121 pacientes 64,5% curaram, e 19 (15,7%) foram a óbito (BLANC et al., 2016). Essa distribuição do desfecho de cura e óbito foi semelhante ao que encontramos no nosso estudo, pois, dentre os 52 casos pulmonares com doença por MNT, a frequência de cura foi de 63,46%. O MAC foi o mais frequente em causar doença no grupo de pacientes pulmonares (26 casos), com uma frequência de cura de 57,69%, seguido do CMA, presente em 20 casos, com frequência de cura de 65%.

A frequência de cura entre os casos de MNT extrapulmonar foi maior em comparação com os casos pulmonares, com 23 casos tratados obtemos cura em 73,91% dos pacientes. O MAC também foi o agente mais comum em doença extrapulmonar, com 10 casos e frequência de cura de 60%. Todos os cinco casos de *M. fortuitum*, três do CMA e um caso de *M. phlei* foram considerados curados.

Quanto à frequência de óbito, está foi de 15,38% entre os pacientes com manifestação exclusiva pulmonar e de 8,70% entre os com doença extrapulmonar, semelhante ao encontrado no estudo francês relatado anteriormente (BLANC et al., 2016).

Mello e colaboradores relatam o desfecho de cura para *M. abscessus* de 25% (6 pacientes de 24), bem diferente da taxa de cura que obtivemos aqui em SC, o que observamos é a descrição de tipo de tratamento que não descreve uso de carbapenêmicos (Imipenen/Meropenen), e Tigeciclina, que foi utilizado em conjunto com outros antibióticos em 09 dos 13 pacientes considerados como cura, nos casos pulmonares (DE MELLO et al., 2013). Diretrizes terapêuticas mais recentes já fazem referência a necessidade de pelo menos 2 antimicrobianos injetáveis (DALEY et al., 2020; HAWORTH et al., 2017). Fármacos como Amicacina Lipossomal que já são utilizadas em outros continentes, com América do Norte, Ásia e Europa, poderão melhorar ainda mais os índices de cura.

A taxa de cura é melhor na manifestação extrapulmonar, com tempo de tratamentos propostos para MNT extrapulmonar mais ais curto, conforme verificado em nosso estudo.

Sobre óbitos por espécie/subespécies nas manifestações de doença pulmonar e extrapulmonar, foram observados 8 (15,38%) óbitos entre os 52 casos de doença pulmonar. Dentre os 26 casos de infecção causada pela espécie MAC, 5 (19,23%) foram a óbito, com três casos de *M. avium* sem identificação da subespécie, um caso da subespécie *M.*



*intracellulare/chimaera*, e outro da subespécie *M. avium/chimaera*. No grupo de infecções de foco pulmonar causadas por MCL que não MAC (6 casos), apenas um óbito foi observado, relacionado à infecção por MNT da espécie *M. kansasii*. Por fim, dentre os 20 casos de infecção de foco pulmonar causados por MNT do CMA, dois óbitos foram registrados, ambos em casos da subespécie *abscessus*. Os dois casos de óbito em pacientes com doença extrapulmonar tiveram identificação do grupo MAC para a espécie *M. avium* (subespécie não identificada).

Sobre o esquema antibiótico utilizado para o tratamento de todos os 75 pacientes encontramos o número de 19 tipos de antimicrobianos com as mais diversas combinações. Fizemos uma descrição de todos os esquemas com o desfecho descrito e média de tempo de tratamento por tipo de doença.

Nos casos de tratamento de MNT pulmonar com outros desfechos (não quer tratar, recidiva, perda de seguimento, falência), a média de tempo de tratamento foi de 27 meses, justificado um tempo mais longo, pois pacientes que falham a terapêutica proposta ficam com uso de antibiótico de forma paliativa.

Em análise de base de dados Brode e colaboradores realizaram estudo de coorte retrospectivo de idosos tratados para MAC pulmonar em Ontário, Canadá com idade  $\geq 66$  anos usando critérios microbiológicos da American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2001 a 2013 e os acompanhamos até 31 de dezembro de 2014 ou morte, o que ocorrer primeiro. Os regimes de tratamento foram categorizados como: sem tratamento, monoterapia com macrolídeos, macrolídeo-etambutol-rifamicina com ou sem outros antibióticos (grupo A), macrolídeo-etambutol com ou sem outros antibióticos, exceto rifamicinas (grupo B), ou outra combinação de pelo menos duas drogas (grupo de regime C). O tratamento sustentado com pelo menos dois antibióticos foi prescrito para 500 (16%) pacientes; os regimes iniciais incluíram 163 (33%) grupo A, 108 (22%) grupo B, 135 (27%) grupo C, bem como 94 (19%) que receberam monoterapia com macrolídeos e posteriormente preencheram os critérios para os grupos de regime A, B ou C. Não foi observado diferenças significativas entre os grupos A, B e C na linha de base em idade (média de 75,0, 76,4 e 75,4 anos, respectivamente;  $p=0,31$ ), sexo (feminino 66%, 56% e 62%, respectivamente;  $p=0,31$ ), ou outras características basais. Não foi detectado nenhum benefício de sobrevida ao tratamento com antibióticos quando comparado a nenhum tipo de tratamento. No entanto, esta comparação provavelmente sofre de confusão por indicação de tratamento para pacientes mais graves (BRODE et al., 2020).

Estudo retrospectivo de 164 pacientes diagnosticados com doença pulmonar por MAC no Japão entre 1999 e 2005 e seguido por 5 anos descobriram que o tratamento com dois ou mais antibióticos administrados por  $\geq 6$  meses foram associados a menor mortalidade em 5 anos do que nenhum tratamento entre 164 pacientes, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (22% versus 33%;  $p=0,30$ ). (ITO et al., 2012).

Semelhante a estudo de Brode et al, 2020, (HAYASHI et al., 2012) relataram que dois ou mais antibióticos administrados por  $\geq 3$  meses dentro de 6 meses após o diagnóstico foram associados a um leve aumento na mortalidade por todas as causas em 634 pacientes, em comparação com o tratamento sem ou um antibiótico (HR 1,43, IC 95% 1,01–2,05). Nosso estudo não faz a estratificação de idade, gênero, imagem, mas detectamos um índice de cura para MAC pulmonar em 57,69%, entre os 26 pacientes tratados, e óbito de 5 casos (19,23%).

Verifica se nos casos de tratamento para MNT extrapulmonar que tiveram desfecho de cura (17/23; 73,91%) uma média de 12 meses de tratamento, sendo que o tempo de tratamento depende da localização, nos casos de infecção no tecido celular subcutâneo com o período de tratamento é menor de +/- 6 meses, e no caso de doença disseminada o tempo é mais prolongado, por exemplo nos casos pacientes com HIV positivo, o tratamento só deve ser suspenso quando paciente tem recuperação do CD4 acima de 100 células por  $\text{mm}^3$  (BRASIL, 2018) .

As doenças por MNT extrapulmonares podem necessitar de cirurgia uma importante ferramenta complementar, e o tratamento é mais curto nos casos de infecção da pele e tecidos moles geralmente de 2 a 4 meses para doença leve e 6 meses para doença grave, as opções de tratamento da linfadenite por MNT incluem intervenção cirúrgica, antibióticos ou observação. O tratamento da doença disseminada por MNT geralmente requer 6 a 12 meses após a restauração da imunidade (MI WI, 2019). Em todos os 9/23 casos de infecção em cirurgia de mama, foi realizada realização de procedimentos cirúrgicos, com retirada das próteses mamárias.

Os esquemas de tratamento foram prescritos conforme espécie, local da infecção, efeitos colaterais e contraindicações ao uso, foram utilizados 19 tipos de antibióticos para os diversos esquemas de tratamento pulmonar e extrapulmonar conforme já relatado anteriormente, utilizando diretrizes que tínhamos na época, que era a da ATS/IDSA de 2007 (GRIFFITH et al., 2007a).

A instituição da terapia para MNT é uma decisão baseada em potenciais riscos e benefícios para os pacientes sintomáticos. Fazer um diagnóstico de doença por MNT não

significa por si só, a instauração de terapia. A identificação da espécie de MNT causadora da doença antes do início do tratamento é o ideal, pois permite a avaliação clínica adequada, o prognóstico e possibilidade de evitar resistência antimicrobiana, o que é essencial para orientar uma estratégia terapêutica empírica, até termos um TSA. A identificação da espécie ainda é demorada em SC, e o TSA que poderá auxiliar na formulação de um regime de tratamento mais adequado e preferencialmente com base no teste de suscetibilidade e no conhecimento teórico, orientado por guias para a prescrição antimicrobiana adequada e menos tóxica (DALEY et al., 2020; HAWORTH et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021) também não é uma opção muitas vezes. A gestão de MNT é normalmente orientada pelo ATS/IDSA ou pelas diretrizes do BTS. Mesmo assim, é desafiador por causa da resistência aos antibióticos de espécies de MNT atribuídas à sua capacidade de produção de biofilme, exigência de regimes multimedicamentosos por um período prolongado, intolerância frequente aos regimes prescritos e frequência relativamente alta de recaída e/ou reinfeção (KUMAR; LOEBINGER, 2022; PENNINGTON et al., 2021)

## **5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

As limitações do presente estudo incluem seu desenho retrospectivo com falta de registro de alguns dados que seriam muito importantes para realizar melhores comparações e análises dos casos. Houveram também perdas de seguimento de alguns pacientes o que impossibilitou a certeza do desfecho após término do tratamento. Uma limitação adicional foi a realização do estudo com dados de uma única instituição, embora seja a referência para atendimento desses pacientes no Estado de SC.

Os exames de imagem foram descritos no prontuário médico, muitas vezes sem imagem, e não foram analisadas todas as imagens pelo mesmo radiologista, ou um único grupo de radiologistas com mesmo padrão de descrição para avaliação das radiografias. A mesma situação aconteceu com as tomografias.

### **5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Considerando todo o relato e nossa experiência no atendimento aos pacientes com MNT durante mais de 10 anos, apresentamos algumas sugestões visando a melhoria do Serviço de Referência em MNT do HNR do Estado de SC:

a. **Diagnóstico precoce:** É necessário aumentar os testes em pacientes com alto risco de MNT doença pulmonar por meio de maior conscientização sobre MNT entre médicos da atenção primária e uso de ferramentas para ajudar na triagem. Deve-se adotar uma abordagem multidisciplinar no cuidado ao paciente. Quando os médicos da atenção primária reconhecem os pacientes com suspeita de MNT pulmonar, os pacientes devem ser encaminhados e terem acesso a pneumologistas e infectologistas de um centro de referência.

b. **Papel dos biomarcadores:** Há uma falta de biomarcadores confiáveis e responsivos para avaliar a atividade da doença, progressão e resposta à terapia. Ficar atento ao surgimento de pesquisas destes meios adicionais de seguimento como culturas de escarro semiquantitativos e marcadores sorológicos nas etapas do estudo prospectivo.

c. **Padronização no cuidado das imagens das MNT:** Fazer um banco de dados das imagens e acompanhamento dos pacientes, em um centro universitário, com os pacientes já em acompanhamento, e que virão a ser acompanhados, e que seja modelo para outros serviços.

d. **Cuidado e acompanhamento.** Colaboração como centro de referência na atualização e organização de consenso sobre os testes e a ordem de realização de testes para melhor orientar o diagnóstico e os tratamentos, monitoramento de eventos adversos para diferentes tratamentos, abordagens para medir e melhorar a adesão do paciente, otimização de doses de antibióticos e medição das concentrações de antibióticos no sangue para monitoramento de medicamentos terapêuticos.

e. **Voz do paciente:** Obstáculos na prestação de cuidados de saúde, conforme percebidos pelos pacientes, devem ser explorados para abordar as principais lacunas e necessidades dos pacientes. Estimular a criação de Associação de pacientes com infecção por MNT.

f. **Registros de pacientes:** O desenvolvimento de registros globais de doenças de MNT e a interligação de registros regionais existentes permitirão uma melhor compreensão da epidemiologia, história natural da doença e gerenciamento e resultados do mundo real de MNT, estudar a possibilidade de notificação dos casos de MNT.

**g. Prioridades de pesquisa para melhorar a terapia:** A comunidade de pesquisa clínica deve concentrar sua atenção na inclusão de pacientes com MNT pulmonar em estudos prospectivos e comparativos com medidas objetivas. O uso consistente de definições de resultados padrão de estudos prospectivos deve ser incentivado, uma vez que o uso de resultados padrão pode simplificar os relatórios e permitir que os pesquisadores realizem meta-análises comparando tratamentos.

**h. Tratamentos racionais:** usar princípios de desenho de regime racional para explorar a atividade e sinergia, prevenir interações medicamentosas (interações farmacocinéticas) e prevenir toxicidades sobrepostas para construir melhores regimes de tratamento para MNT.

**i. Avanços na terapia:** O primeiro medicamento desenvolvido especificamente para pacientes com MAC pulmonar com opções limitadas de tratamento foi aprovado nos EUA, UE e Japão (RUBINO et al., 2021), e poucos agentes, como clofazimina e óxido nítrico inalado, aguardam avaliação nos Estudos Clínicos Randomizados. O aumento do interesse e dos esforços observados para desenvolver novos tratamentos mais eficazes e toleráveis para MAC pulmonar oferecem perspectivas de melhores resultados nesta doença de difícil manejo, e devemos estar atento para participar de pesquisas nesse campo.

## 6. CONCLUSÕES

a. Foi realizado estudo de 99 casos de infecção por MNT, com 75 doentes, atendidos entre os anos de 2010 a 2018, constituindo-se no primeiro estudo sobre esta infecção em SC.

b. O agente etiológico com maior prevalência nos pacientes de SC foi o MAC, em casos de infecção pulmonar e extrapulmonar em concordância estudos realizados na região mais Sul do país (RS), e diferente do encontrado no RJ (*M. kansasii*). Porém a maioria dos casos no mundo mostram MAC como mais prevalente. A maioria dos casos estudados teve origem na macrorregião da Grande Florianópolis.

c. Nos casos de MNT pulmonar, os fatores de risco e comorbidades mais frequentes foram a bronquiectasia e o DPOC, um fator de risco para MNT pulmonar menos frequente foi a FC com quatro casos. Já nos casos extrapulmonares, a comorbidade e fator de risco mais

frequente foi a infecção pelo HIV e ter realizado cirurgia plástica. Os sintomas clínicos e a relação da doença com IMC foram compatíveis com a literatura mundial e brasileira.

d. A média de idade dos pacientes com e sem doença por MNT foi de 50,85 e 54,50 anos. A maioria dos casos de doença por MNT foi do sexo feminino (56,00%), e nos casos sem doença teve predomínio de homens (58,33%). Os casos com doença por MNT pulmonar teve predomínio do sexo masculino, e nos casos extrapulmonares do sexo feminino.

e. As alterações radiológicas classificadas com bronquiectásicas cavitárias ou fibrocavitária foram as mais frequentes nos casos de MNT pulmonar e relacionadas a um desfecho de cura menor relacionado com o padrão nodular bronquiectásico.

f. Observou-se uma percentagem de cura de 63,46% nos casos de MNT com doença pulmonar e cura de 73,91% nos casos extrapulmonares similar ao relatado na literatura. As características clínicas de cada caso, associado a um tipo de MNT identificado, exigiu esquemas de tratamento personalizados, pelo que não foi possível sistematizar os esquemas de tratamento em grupos menores.

g. Ao compararmos os números do Complexo *M. abscessus* com a MNT mais frequente (MAC) observamos que tivemos características epidemiológicas, geográficas, de imagem e desfechos semelhantes.

h. O índice de cura que encontramos em SC é semelhante para MAC nos estudos comparados no Brasil e no mundo.

i. Considerando todo o exposto, as infecções por MNT em SC apresentam características parcialmente compatíveis aos relatos de outras regiões do Brasil.

## REFERÊNCIAS

ABUBAKAR, I. et al. Update in Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria 2017. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 10, p. 1248–1253, 15 maio 2018.

ADELMAN, M. H.; ADDRIZZO-HARRIS, D. J. Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 3, p. 212–219, 2018.

ADJEMIAN, J. et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. medicare beneficiaries. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 185, n. 8, p. 881–886, 2012.

ADZIC-VUKICEVIC, T. et al. Clinical features of infection caused by non-tuberculous mycobacteria: 7 years' experience. **Infection**, v. 46, n. 3, p. 357–363, 2018.

AKSAMIT, T. R. et al. Adult Patients With Bronchiectasis. **Chest**, v. 151, n. 5, p. 982–992, maio 2017.

AKSAMIT, T. R.; PHILLEY, J. V.; GRIFFITH, D. E. ScienceDirect Nontuberculous mycobacterial ( NTM ) lung disease : The top ten essentials \*. **Respiratory Medicine**, v. 108, n. 3, p. 417–425, 2014.

AL HOUQANI, M. et al. Isolation Prevalence of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria in Ontario in 2007. **Canadian Respiratory Journal**, v. 18, n. 1, p. 19–24, 2011.

ALCAIDE, F. et al. How to: identify non-tuberculous Mycobacterium species using MALDI-TOF mass spectrometry. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 6, p. 599–603, jun. 2018.

ALIYU, G. et al. Prevalence of Non-Tuberculous Mycobacterial Infections among Tuberculosis Suspects in Nigeria. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63170, 9 maio 2013.

ALVAREZ, ET T. Recherches sur le bacille de Lustgarten. **Arch Physiol Norm Pathol**, v. 3, p. 303, 1985.

ALVES BENSI, E. P.; PANUNTO, P. C.; RAMOS, M. DE C. Incidence of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria, differentiated by multiplex PCR, in clinical specimens of a large general hospital. **Clinics**, v. 68, n. 2, p. 179–184, 2013.

ANDRÉJAK, C. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and

risk of non-tuberculous mycobacteriosis. **Thorax**, v. 68, n. 3, p. 256–262, mar. 2013.

ANJOS, L. R. B. DOS et al. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: a brief review focusing on radiological findings. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

BEMER, P. et al. Management of patients with pulmonary mycobacteriosis in France: a multicenter retrospective cohort study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2021.

BENSON, C. A. et al. A Prospective, Randomized Trial Examining the Efficacy and Safety of Clarithromycin in Combination with Ethambutol, Rifabutin, or Both for the Treatment of Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease in Persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, n. 9, p. 1234–1243, 2003.

BERRA, G. et al. Identification of Non-Tuberculous Mycobacteria in COPD Patients Undergoing Lung Volume Reduction: More Frequent than Expected? **Respiration**, v. 98, n. 3, p. 279–280, fev. 2019.

BLANC, P. et al. Nontuberculous Mycobacterial infections in a French Hospital: A 12-year retrospective study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 12, p. 1–12, 2016.

BONA, M. DAS G. M. E et al. Análise de restrição enzimática do gene hsp65 de isolados clínicos de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar em Teresina, Piauí\*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 37, n. 5, p. 628–635, 2011.

BONAITI, G. et al. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

BOTHA, L.; GEY VAN PITTIUS, N. C.; VAN HELDEN, P. D. Mycobacteria and Disease in Southern Africa. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 60, n. SUPPL1, p. 147–156, nov. 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Tuberculose 2022** Boletim Epidemiológico de Tuberculose. [s.l: s.n.].

BRASIL, M. DA S. S. DE V. EM S. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das**. [s.l: s.n.].



BRASIL, M. DA S. S. DE V. EM S. D. DE D. DE C. E I. S. TRANSMISSÍVEIS. **Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil.** [s.l: s.n.].

BRODE, S. K. et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. **Thorax**, v. 70, n. 7, p. 677–682, 2015.

BRODE, S. K. et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 3, p. 1700037, 20 set. 2017.

BRODE, S. K. et al. The impact of different antibiotic treatment regimens on mortality in Mycobacterium avium complex pulmonary disease: a population-based cohort study. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 3, p. 1901875, set. 2020.

BRODE, S. K.; DALEY, C. L.; MARRAS, T. K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. **The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 11, p. 1370–1377, 2014.

BROWN-ELLIOTT, B. A.; NASH, K. A.; WALLACE, R. J. Antimicrobial Susceptibility Testing, Drug Resistance Mechanisms, and Therapy of Infections with Nontuberculous Mycobacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 3, p. 545–582, jul. 2012.

BROWN-ELLIOTT, B. A.; PHILLEY, J. V. Rapidly Growing Mycobacteria. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 1, p. 1–19, 24 fev. 2017.

BROWN-ELLIOTT, B. A.; WOODS, G. L. Antimycobacterial susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 10, p. 1–9, out. 2019.

BUSATTO, C. et al. Mycobacterium avium: an overview. **Tuberculosis**, v. 114, n. December 2018, p. 127–134, 2019.

CARNEIRO, M. DOS S. et al. Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 106–111, abr. 2018a.

CARNEIRO, S. et al. Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil. **Jornal Brasileiro de**

**Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 106–111, 2018b.

CARVALHO, N. F. G.; FERRAZOLI, L.; RIVERON, E. C. Caracterização dos surtos causados pelo grupo *Mycobacterium abscessus*. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 71, n. 2, p. 228–36, 2012.

CHALMERS, J. D. et al. Bronchiectasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, 2018.

CHANDA-KAPATA, P. et al. Non-tuberculous mycobacteria (NTM) in Zambia: prevalence, clinical, radiological and microbiological characteristics. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 500, 6 dez. 2015.

CHEN, L. et al. Vaping Associated Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria. **Lung**, v. 199, n. 1, p. 21–27, 2021.

CHIMARA, E. et al. Molecular characterization of *Mycobacterium kansasii* isolates in the state of São Paulo between 1995-1998. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 7, p. 739–743, 2004.

CHIMARA, E. et al. Reliable identification of mycobacterial species by PCR-restriction enzyme analysis (PRA)-hsp65 in a reference laboratory and elaboration of a sequence-based extended algorithm of PRA-hsp65 patterns. **BMC Microbiology**, v. 8, n. 1, p. 48, 20 dez. 2008.

CHIN, K. L. et al. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future management. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 39, n. 5, p. 799–826, 2020.

CHOI, Y. et al. Unilateral lung involvement of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary diseases: Proportion and evolution on serial CT studies. **American Journal of Roentgenology**, v. 212, n. 5, p. 1010–1017, 2019.

CHU, H. et al. Systematic review/Meta-analysis Prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a meta-analysis. **Archives of Medical Science**, v. 4, p. 661–668, 2014.

CLAEYS, T. A.; ROBINSON, R. T. The many lives of nontuberculous mycobacteria. **Journal of Bacteriology**, v. 200, n. 11, p. 1–10, 2018.

COELHO, A. G. V. et al. Epidemiological profile and follow-up of patients with pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria in Baixada Santista area, São Paulo. **Einstein (São Paulo)**, v. 20, n. 4, p. eAO5510, 8 fev. 2022.

COHEN, A. et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **European Respiratory Journal**, v. 54, n. 3, p. 1900655, set. 2019.

COLOMBO, R. E. et al. Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. **Chest**, v. 137, n. 3, p. 629–634, 2010.

CONDE, M. B. et al. Predictive Value of the Acid Fast Smear for Detection of Mycobacterium tuberculosis in Respiratory Specimens in a Reference Center of HIV/Aids in Rio de Janeiro, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 6, p. 787–790, 1999.

COSTA, A. F. et al. Increase in the diagnosis of mycobacteremia after the implementation of semi-automated blood culture at a Brazilian public health laboratory. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019.

COWMAN, S. et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 54, n. 1, 2019.

DA COSTA, A. R. F. et al. Occurrence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in an Endemic Area of Tuberculosis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 7, p. e2340, 18 jul. 2013.

DAI, J.; CHEN, Y.; LAUZARDO, M. Web-Accessible Database of hsp65 Sequences from Mycobacterium Reference Strains. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 6, p. 2296–2303, jun. 2011.

DAILLOUX, M. et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. **European Respiratory Journal**, v. 28, n. 6, p. 1211–1215, 1 dez. 2006.

DALEY, C. L. Mycobacterium avium Complex Disease. **Microbiology Spectrum**, v. 32, n. Supplement 2, p. U1–U9, 2017.

DALEY, C. L. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ats/ers/escmid/idsa clinical practice guideline. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 4, p. E1–E36, 2020.

DALEY, C. L.; GRIFFITH, D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 14, n. 6, p. 665–671, 2010.

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

DE MELLO, K. G. C. et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 3, p. 393–399, 2013.

DIEL, R. et al. Real-world treatment patterns in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in general and pneumologist practices in Germany. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, v. 20, p. 100178, 2020.

DONOHUE, M. J. Epidemiological risk factors and the geographical distribution of eight Mycobacterium species. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1–11, 2021.

DOYLE, R. M. et al. Cross-transmission is not the source of new mycobacterium abscessus infections in a multicenter cohort of cystic fibrosis patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 9, p. 1855–1864, 2020.

EUZÉBY, J. P. **LPSN. Bacterio.net web. List of prokaryotics names with standing in nomenclature.** Disponível em: <<http://www.bacterio.net/classification.html>>. Acesso em: 17 jun. 2022.

FALKINHAM, J. O. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease. **Canadian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. 281–286, 2003.

FALKINHAM, J. O. Ecology of Nontuberculous Mycobacteria. **Microorganisms**, v. 9, n. 11, p. 2262, 30 out. 2021.

FENG, J.-Y. et al. Clinical relevance and diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in populations at risk. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 119, p. S23–S31, jun. 2020.

FLESHNER, M. et al. Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 5, p. 582–587, 2016.

FLOTO, R. A. et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 71, p. i1–i22, 2016.

FONG, I.; LOW, T. B.; YIL, A. Characterisation of the post-tuberculous phenotype of bronchiectasis: A real-world observational study. **Chronic Respiratory Disease**, v. 19, p. 147997312210987, 26 jan. 2022.

FORBES, B. A. et al. Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. **Clin Microbiol Rev**, v. 31, n. 2, p. 1–66, 2018a.

FORBES, B. A. et al. Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. **Clin Microbiol Rev**, v. 31, n. 2, p. 1–66, 2018b.

FURUUCHI, K. et al. Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan. **Respiratory Medicine**, v. 152, n. November 2018, p. 74–80, jun. 2019.

GARDINI, G. et al. Mycobacterial skin infection. **Current opinion in infectious diseases**, v. 35, n. 2, p. 79–87, 2022.

GEBERT, M. J. et al. Ecological analyses of mycobacteria in showerhead biofilms and their relevance to human health. **mBio**, v. 9, n. 5, p. 1–15, 2018.

GILL, L. I.; DOMINIC, C.; TIBERI, S. Atypical mycobacterial infections - management and when to treat. **Current opinion in pulmonary medicine**, v. 27, n. 3, p. 216–223, 2021.

GOLD. **GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2022 Report**. Disponível em: <<https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>>. Acesso em: 5 jul. 2022.

GOLDENBERG, T. et al. Clinical and epidemiological characteristics of *M. kansasii* pulmonary infections from Rio de Janeiro, Brazil, between 2006 and 2016. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 6, p. e20190345–e20190345, 2020.

GOPALASWAMY, R. et al. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. **Journal of Biomedical Science**, v. 27, n. 1, p. 74, 17 dez. 2020.

GOPALASWAMY, R. et al. Recent developments in the diagnosis and treatment of extrapulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 25, n. 5, p. 340–349, 2021.

GOSLEE, S.; WOLINSKY, E. Water as Source of Potentially Pathogenic Mycobacteria. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 113, n. 3, p. 6–9, 1976.

GRIFFITH, D. E. et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 174, n. 8, p. 928–934, 2006.

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**, v. 175, n. 4, p. 367–416, 15 fev. 2007a.

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**, v. 175, n. 4, p. 367–416, 15 fev. 2007b.

GRIFFITH, D. E. et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT) a prospective, open-label, randomized study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 198, n. 12, p. 1559–1569, 2018.

GRIFFITH, D. E. **Nontuberculous Mycobacterial Disease. A comprehensive approach to diagnosis and management.** Cham, Switzerland: Springer Nature, 2019a.

GRIFFITH, D. E. **Nontuberculous Mycobacterial Disease.** Cham: Springer International Publishing, 2019b.

GRIFFITH, D. E.; DALEY, C. L. Treatment of *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. **Chest**, v. 161, n. 1, p. 64–75, 2022.

GRIFFITH, D. E.; PHILLEY, J. V. The new “Hesitation Blues”: Initiating *Mycobacterium avium* complex lung disease therapy. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 3, p. 49–51, 2017.

GRIFFITH DE, BROWN-ELLIOT BA, BENWILL JL, W. R. J. *Mycobacterium abscessus*: “Pleased to Meet You, Hope You Guess My Name...” **Annals of the American Thoracic Society**, v. 12(3), p. 436–9, 2015.

GUIOTI PUGA, F. et al. HIV-negative pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in Southern Brazil: clinical and microbiological characterization. **J Thorac Dis**, v. 10, n. 3, p. 1903–1911, 2018.

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**, v. 9, n. FEB, p. 1–41, 2018.

HAJIKHANI, B. et al. Clofazimine susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus*: a meta-analysis study. **Journal of**

**Global Antimicrobial Resistance**, v. 26, p. 188–193, 2021.

HALSTROM, S.; PRICE, P.; THOMSON, R. Review: Environmental mycobacteria as a cause of human infection. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 4, n. 2, p. 81–91, 2015.

HAMILTON, L. A.; FALKINHAM III, J. O. Aerosolization of Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus from a household ultrasonic humidifier. **Journal of Medical Microbiology**, v. 67, p. 1491–1495, 2018.

HANNAH, C. E. et al. Characteristics of nontuberculous mycobacterial infections at a midwestern tertiary hospital: A retrospective study of 365 patients. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 6, p. 1–9, 2020.

HAWKINS, C. C. et al. Mycobacterium avium Complex Infections in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Annals of Internal Medicine**, v. 105, p. 184–188, 1986.

HAWORTH, C. S. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). **Thorax**, v. 72, n. Suppl 2, p. ii1–ii64, nov. 2017.

HAYASHI, M. et al. Prognostic Factors of 634 HIV-Negative Patients with Mycobacterium avium Complex Lung Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 185, n. 5, p. 575–583, mar. 2012.

HENKLE, E. et al. Population-based incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 12, n. 5, p. 642–647, 2015.

HENKLE, E.; WINTHROP, K. L. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. **Clinics in Chest Medicine**, v. 36, n. 1, p. 91–99, 2015.

HERMANSEN, T. S. et al. Nontuberculous mycobacteria in Denmark, incidence and clinical importance during the last quarter-century. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 6696, 27 dez. 2017.

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

HOLT, M. R. et al. Exploring immunomodulation by endocrine changes in Lady Windermere syndrome. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 196, n. 1, p. 28–38, 18 mar. 2019.

HONDA, J. R. et al. Environmental Nontuberculous Mycobacteria in the Hawaiian Islands. p. 1–17, 2016.

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

HORSBURGH, C. R.; SELIK, R. M. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **American Review of Respiratory Disease**, v. 139, n. 1, p. 4–7, 1989.

HOUBEN, R. M. G. J.; DODD, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **PLOS Medicine**, v. 13, n. 10, p. e1002152, 25 out. 2016.

HUANG, H. L. et al. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 119, p. S51–S57, 2020.

IN: DICIO, D. O. DE P. **UBIQUA**. , 2022. Disponível em: <<https://www.dicio.com.br/ubiqua/>. Acesso em: 11/07/2022.>

ITO, Y. et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 16, n. 3, p. 408–414, 2012.

JEON, D. Infection source and epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 82, n. 2, p. 94–101, 2019.

JHUN, B. W. et al. Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: A 15-year follow-up study. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 1, 2020a.

JHUN, B. W. et al. Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: A 15-year follow-up study. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 1, p. 1900798, jan. 2020b.

JOHANSEN, M. D.; HERRMANN, J.-L.; KREMER, L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 7, p. 392–407, 21 jul. 2020.

JUNGBLUT SCHUH1, S. et al. Pulmonary disease and the autonomic nervous system: a new pathophysiological mechanism for Lady Windermere



syndrome. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 2, p. e20200529, 30 abr. 2021.

KASPERBAUER, S. H.; DE GROOTE, M. A. The treatment of rapidly growing mycobacterial infections. **Clinics in Chest Medicine**, v. 36, n. 1, p. 67–78, 2015.

KATSUDA, R. et al. A case report of hot tub lung: Identical strains of *Mycobacterium avium* from the patient and the bathroom air. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 22, n. 3, p. 350–352, 2018.

KENNEDY, B. S. et al. Outbreak of *Mycobacterium chelonae* Infection Associated with Tattoo Ink . **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 11, p. 1020–1024, 2012.

KIM, H. Y.; SINTCHENKO, V.; ALFFENAAR, J. W. Nontuberculosis mycobacteria infections: Would there be pharmacodynamics without pharmacokinetics? **European Respiratory Journal**, v. 54, n. 5, 2019.

KING, P. T. The pathophysiology of bronchiectasis. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 4, p. 411–419, 2009.

KLANN, E.; BEAL, S. G.; TREMBLAY, E. E. Evaluating differences in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease in Florida. **American Journal of Infection Control**, v. 47, n. 11, p. 1324–1328, nov. 2019.

KOH, W. J. et al. Mycobacterial characteristics and treatment outcomes in mycobacterium abscessus lung disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 3, p. 309–316, 2017.

KU, J. H. et al. Outcomes of Resectional Thoracic Surgery for the Treatment of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in 105 Patients in the United States. **Chest**, v. 161, n. 2, p. 365–369, fev. 2022.

KUMAR, K. et al. Management of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: therapeutic advances and emerging treatments. **European Respiratory Review**, v. 31, n. 163, p. 210212, 31 mar. 2022.

KUMAR, K.; LOEBINGER, M. R. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Clinical Epidemiologic Features, Risk Factors, and Diagnosis: The Nontuberculous Mycobacterial Series. **Chest**, v. 161, n. 3, p. 637–646, 2022.

KWON, Y. S.; KOH, W. J. Distinguishing between pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease. **International Journal of**

**Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 6, p. 633, 2014.

LAKE, M. A. et al. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. **BMC Medicine**, v. 14, n. 1, p. 54, 23 dez. 2016.

LANGE, C. et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3099, n. 21, 2022.

LAPINEL, N. C. et al. Prevalence of non-tuberculous mycobacteria in HIV-infected patients admitted to hospital with pneumonia. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 23, n. 4, p. 491–497, 1 abr. 2019.

LAZARO, E. DE. **New study finds correlation between showerhead bacteria and lung infections.** Disponível em: <http://college.usatoday.com/2012/07/30/new-study-finds-correlation-between-focus-and-happiness/>.

LEÃO, S. C. et al. Epidemic of surgical-site infections by a single clone of rapidly growing mycobacteria in Brazil. **Future Microbiology**, v. 5, n. 6, p. 971–980, jun. 2010.

LEBLANC, P. M.; HOLLINGER, K. A.; KLONTZ, K. C. Tattoo Ink–Related Infections — Awareness, Diagnosis, Reporting, and Prevention. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 11, p. 985–987, 13 set. 2012.

LEE, H. et al. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infection, South Korea, 2007–2016. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 3, p. 569–572, mar. 2019.

LEHMANN, K.; NEUMANN, R. **Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik.** 1a edição ed. Munique: [s.n.].

LIANG, Q. et al. Assessment of current diagnostic algorithm for detection of mixed infection with Mycobacterium tuberculosis and nontuberculous mycobacteria. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 12, p. 1967–1971, 2020.

LIM, A. Y. H. et al. Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: Characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.

LINDEBOOM, J. A. et al. Surgical excision versus antibiotic treatment for

nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: A multicenter, randomized, controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 8, p. 1057–1064, 2007.

LIU, L.; HU, J.-J.; LU, H.-Z. Disseminated nontuberculous mycobacteria infection in human immunodeficiency virus-infected patients. **Chinese Medical Journal**, v. 134, n. 23, p. 2838–2840, 5 dez. 2021.

LOPEZ-LUIS, B. A. et al. Nontuberculous mycobacterial infection in a tertiary care center in Mexico, 2001–2017. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 3, p. 213–220, 2020.

LORET, J. F.; DUMOUTIER, N. Non-tuberculous mycobacteria in drinking water systems: A review of prevalence data and control means. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 222, n. 4, p. 628–634, 2019.

MALEKI, M. R. et al. Identification of nontuberculous mycobacteria isolated from hospital water by sequence analysis of the hsp65 and 16S rRNA genes. **Journal of Water and Health**, v. 15, n. 5, p. 766–774, 2017.

MARIA, A.; BARRETO, W.; DIAS CAMPOS, C. E. Micobactérias “Não Tuberculosas” no Brasil. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 8, n. 1, p. 23–32, 2000.

MARQUES, L. R. M.; FERRAZOLI, L.; CHIMARA, E. Micobacterioses pulmonares: diagnóstico presuntivo pelos critérios microbiológicos internacionais adotados no estado de São Paulo, Brasil, 2011-2014. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 2, p. 1–5, 2019.

MARRAS, T. K. et al. Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria–Associated Deaths, Ontario, Canada, 2001–2013. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p. 468–476, mar. 2017.

MARTINIANO, S. L.; NICK, J. A.; DALEY, C. L. Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. **Thoracic surgery clinics**, v. 29, n. 1, p. 95–108, 2019.

MARZINOWSKI, E. J. Ueber einige in den Krypten der Gaumenmandeln gefundene Bacillenarten. **Zentralbl Bakteriol Parasitol**, v. 28, p. 39, 1900.

MASE, S. R. et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 11, n. 5, p. 485–495, 2007.

MATOS, E. D. et al. Nontuberculosis mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Bahia: clinical epidemiological aspects. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 4, p. 296–304, ago. 2004.

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

MEIER, E. et al. Characteristics of Mycobacterium avium complex (MAC) pulmonary disease in previously treated lung cancer patients. **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 22, p. 70–73, 2017.

MI WI, Y. Treatment of extrapulmonary nontuberculous mycobacterial diseases. **Infection and Chemotherapy**, v. 51, n. 3, p. 245–255, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. DE V. EM S. B. 2021. **RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS CAUSADAS POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS NO BRASIL**. [s.l: s.n.].

MISCH, E. A.; SADDLER, C.; DAVIS, J. M. Skin and Soft Tissue Infections Due to Nontuberculous Mycobacteria. **Current Infectious Disease Reports**, v. 20, n. 4, 2018.

MONTEIRO, J. T. C. et al. Clinical aspects in patients with pulmonary infection caused by mycobacteria of the Mycobacterium abscessus complex, in the Brazilian Amazon. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 93–98, abr. 2018a.

MONTEIRO, J. T. C. et al. Clinical aspects in patients with pulmonary infection caused by mycobacteria of the Mycobacterium abscessus complex, in the Brazilian Amazon. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 93–98, abr. 2018b.

MOTA, M. D. L. 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. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 6, n. 3, p. 83–90, 2020.

MURICY, E. C. M. et al. Diferenciação de Nocardia spp. e Mycobacterium spp.: aspectos críticos para o diagnóstico bacteriológico. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 56, n. 5, p. 397–401, 2014.

NAMKOONG, H. et al. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan1. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 6, p.

1116–1117, jun. 2016.

NICK, J. A. et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 27, n. 6, p. 586–592, 2021.

NICK, J. A.; POHL, K.; MARTINIANO, S. L. Nontuberculous mycobacterial infections in cystic fibrosis: To treat or not to treat? **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 22, n. 6, p. 629–636, 2016.

NISHIUCHI, Y.; IWAMOTO, T.; MARUYAMA, F. Infection sources of a common non-tuberculous mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* complex. **Frontiers in Medicine**, v. 4, n. MAR, 2017.

NOGUEIRA, L. B. et al. Non-tuberculous cutaneous mycobacterioses. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 5, p. 527–538, 2021.

NUNES-COSTA, D. et al. The looming tide of nontuberculous mycobacterial infections in Portugal and Brazil. **Tuberculosis**, v. 96, p. 107–119, 2016.

NUNES, L. DE S. et al. Outbreaks due to *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* in southern Brazil: Persistence of a single clone from 2007 to 2011. **Journal of Medical Microbiology**, v. 63, n. 2014, p. 1288–1293, 2014.

O'BRIEN, R. J.; GEITER, L. J.; SNIDER, D. E. J. The Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Disease. **Am Rev Respir Dis**, v. 135, p. 1007–1014, set. 1987.

OPLUSTIL, C. P. et al. Impacto da automação no diagnóstico de infecções por micobactérias. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n. 3, 2002.

OREN, A.; GARRITY, G. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 69, n. 7, p. 1850–1851, 2019.

ORGANIZATION, W. H. O. W. H. **Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 3: Diagnosis -Rapid diagnostics for tuberculosis detection.** [s.l: s.n.].

PARTE, A. C. et al. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 11, p. 5607–5612, 1 nov. 2020.

PATEL, R. et al. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 7, n. 1, p.

e000756, 2 dez. 2020.

PEDRO, HELOISA DA SILVEIRA PARO PEREIRA, MARIA IZABEL FERREIRA GOLONI, MARIA DO ROSÁRIO ASSAD UEKI, S. Y. M.; CHIMARA, E. Isolamento de micobactérias não-tuberculosas em São José do Rio Preto entre 1996 e 2005\*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 950–955, 2008.

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

PEREIRA, M. C. et al. Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 4, p. 1–24, 2019.

PHILLEY, J. V.; GRIFFITH, D. E. Treatment of slowly growing mycobacteria. **Clinics in Chest Medicine**, v. 36, n. 1, p. 79–90, 2015.

PIERSIMONI, C.; SCARPARO, C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 5, p. 323–334, 2008.

PIGNONE, M. et al. Identification of mycobacteria by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 6, p. 1963–1970, 2006.

PUGA, F. G. et al. HIV-negative pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in Southern Brazil: clinical and microbiological characterization. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. 3, p. 1903–1911, mar. 2018.

QUINTÁS VIQUEIRA, A. et al. Mycobacterium chimaera in heater-cooler devices: an experience in a tertiary hospital in Spain. **New Microbes and New Infections**, v. 39, p. 100757, 2021.

RATNATUNGA, C. N. et al. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. March, p. 1–12, 2020.

REICH, J. M.; JOHNSON, R. E. Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease Presenting as an Isolated Lingular or Middle Lobe Pattern. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1605–1609, jun. 1992.

REYNAUD, Q. et al. Risk factors for nontuberculous mycobacterial isolation in patients with cystic fibrosis: A meta-analysis. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 10, p. 2653–2661, 23 out. 2020.

RINGSHAUSEN, F. C. et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009–2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 6, p. 1102–1105, jun. 2016.

RIVERO-LEZCANO, O. M.; GONZÁLEZ-CORTÉS, C.; MIRSAEIDI, M. The Unexplained Increase of Nontuberculous Mycobacteriosis. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 8, p. 1–6, 2019.

ROMERO, F. A. et al. Nontuberculous Mycobacterial Infections after Silicone Breast Implant Reconstruction Emphasize a Diversity of Infecting Mycobacteria. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 4, p. 1–5, 2017.

RUBINO, C. M. et al. Population Pharmacokinetic Evaluation of Amikacin Liposome Inhalation Suspension in Patients with Treatment-Refractory Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 46, n. 2, p. 277–287, 17 mar. 2021.

RUNYON, E. H. Anonymous mycobacteria in pulmonari disease. **Med.Clin. North. Amer.**, p. 273–290, 1959a.

RUNYON, E. H. Anonymous Mycobacteria in Pulmonary Disease. **Medical Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 273–290, jan. 1959b.

RUNYON, E. H. Identification of Mycobacterial Pathogens Utilizing Colony Characteristics. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 54, n. 4, p. 578–586, 1 out. 1970.

RYU, Y. J.; KOH, W.-J.; DALEY, C. L. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 79, n. 2, p. 74, 2016.

SAMPER, S.; GONZÁLEZ-MARTIN, J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones causadas por el género Mycobacterium. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 36, n. 2, p. 104–111, fev. 2018.

SANTOS, J. DOS et al. AUMENTO NO ISOLAMENTO DE MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS E DIVERSIDADE DE ESPÉCIES IDENTIFICADAS EM AMOSTRAS CLÍNICAS EM SANTA CATARINA, BRASIL. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2022.

SAÚDE, B. M. DA. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: Primeiro ano da implantação.** [s.l.:

s.n.].

SAÚDE, B. M. DA. **Manual de para o Controle da Tuberculose**. [s.l.: s.n.].

SCHIFF, H. F. et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens: seven year experience in a UK hospital. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1730, 11 dez. 2019.

SEIDEL, A. et al. Skin infection by *Mycobacterium marinum* – diagnostic and therapeutic challenge. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 3, p. 366–368, maio 2022.

SHAH, J. A. et al. Nontuberculous Mycobacteria and Heterologous Immunity to Tuberculosis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 220, n. 7, p. 1091–1098, 2019.

SHAH, N. M. et al. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 195, 6 dez. 2016.

SHAO, Y. et al. The Epidemiology and Geographic Distribution of Nontuberculous Mycobacteria Clinical Isolates from Sputum Samples in the Eastern Region of China. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, 16 mar. 2015.

SHTAINBERG, M. et al. Prevalence, risk factors and prognosis of nontuberculous mycobacterial infection among people with bronchiectasis: a population survey. **European Respiratory Journal**, v. 51, n. 5, p. 1702469, maio 2018.

SI, X.; SHI, J. Pulmonary and skeletal infection of *mycobacterium kansasii*. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 8, p. 1169–1170, 2020.

SIMONS, S. Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Tract Infections, Eastern Asia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 343–9, mar. 2011.

SINGH, S. et al. In vitro evaluation of new drug combination against clinical isolates belonging to the *Mycobacterium abscessus* complex. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, p. 24–27, 2014.

SOHN, S. et al. Mixed infection of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium tuberculosis* in the lung. **Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 50, n. 1, p. 50–53, 2017.

SONG, J. H. et al. Impact of body mass index on development of



nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 57, n. 2, 2021.

SONNENBERG, P. et al. Risk factors for pulmonary disease due to culture-positive *M. tuberculosis* or nontuberculous mycobacteria in South African gold miners. **European Respiratory Journal**, v. 15, n. 2, p. 291, fev. 2000.

TAN, Y. et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and associated risk factors in China: A prospective surveillance study. **Journal of Infection**, v. 83, n. 1, p. 46–53, jul. 2021.

THANGAVELU, K. et al. Prevalence and speciation of non-tuberculous mycobacteria among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis suspects in South India. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, n. 3, p. 320–323, 2021.

THOMSON, R. et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from household water and shower aerosols in patients with pulmonary disease caused by NTM. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 9, p. 3006–3011, 2013.

THOMSON, R.; DONNAN, E.; KONSTANTINOS, A. Notification of nontuberculous mycobacteria: An Australian perspective. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. 3, p. 318–323, 2017.

TO, K. et al. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 8, p. 2541, 6 ago. 2020.

TORTOLI, E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: The new mycobacteria of the 1990s. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 2, p. 319–354, 2003.

TORTOLI, E. Microbiological Features and Clinical Relevance of New Species of the Genus *Mycobacterium*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 727–752, out. 2014.

TORTOLI, E. et al. The new phylogeny of the genus *Mycobacterium* : The old and the news. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 56, p. 19–25, dez. 2017.

TORTOLI, E. et al. Genome-based taxonomic revision detects a number of synonymous taxa in the genus *Mycobacterium*. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 75, n. July, p. 103983, 2019.

TURENNE, C. Y. et al. Necessity of quality-controlled 16S rRNA gene sequence databases: Identifying nontuberculous *Mycobacterium* species. **Journal of**

**Clinical Microbiology**, v. 39, n. 10, p. 3637–3648, 2001.

TURENNE, C. Y. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 72, n. November 2018, p. 159–168, ago. 2019a.

TURENNE, C. Y. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 72, n. 1, p. 159–168, ago. 2019b.

UEKI, S. Y. M. et al. Micobactérias não-tuberculosas: diversidade das espécies no estado de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 1, p. 1–8, 2005.

UMRAO, J. et al. Prevalence and species spectrum of both pulmonary and extrapulmonary nontuberculous mycobacteria isolates at a tertiary care center. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 5, n. 3, p. 288–293, 2016.

VAN INGEN, J. et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 2, p. 10–13, 2017.

WALLACE JR, R. J. G. J. G. D. O. K. C. J. G. F. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 156, p. S1–S25, 1990.

WALLACE, R. J. et al. American Thoracic Society. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 156, n. 156, p. S1–S25, 1997.

WASSILEW, N. et al. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. **Respiration**, v. 91, n. 5, p. 386–402, 2016.

WHO, W. H. O. **Global tuberculosis report 2021**. [s.l: s.n.]. v. s.l.

WILDNER, L. M. et al. Mycobacteria mobility shift assay: A method for the rapid identification of Mycobacterium tuberculosis and nontuberculous mycobacteria. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 3, p. 356–361, 2014.

WILSON, G. S. Serological classification of the tubercle bacilli by agglutination and absorption of agglutinins. **J Pathol Bacteriol**, v. 28, p. 69, 1925.

WINTHROP, K. L. et al. Nontuberculous Mycobacteria Infections and Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 10, p. 1556–1561, out. 2009.

WINTHROP, K. L. et al. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Prevalence and Clinical Features. **American Journal of Respiratory and Critical**

**Care Medicine**, v. 182, n. 7, p. 977–982, out. 2010.

WINTHROP, K. L. et al. Incidence and prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in a Large U.S. Managed Care Health Plan, 2008-2015.

**Annals of the American Thoracic Society**, v. 17, n. 2, p. 178–185, 2020.

WOLINSKY, E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases.

**American Review of Respiratory Disease**, v. 119, n. 1, p. 107–159, 1979.

WOLINSKY, E.; RYNEARSON, T. K. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 97, n. 6, p. 1032–1037, 1968.

WU, U.-I.; HOLLAND, S. M. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 8, p. 968–980, ago. 2015.

YAMADA, K. et al. Outcomes and risk factors after adjuvant surgical treatments for Mycobacterium avium complex lung disease. **General Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 67, n. 4, p. 363–369, 2019.

YAN, J. et al. Investigating transmission of Mycobacterium abscessus amongst children in an Australian cystic fibrosis centre. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 2, p. 219–224, 2020.

YAN, Q. et al. Differentiating nontuberculous mycobacterium pulmonary disease from pulmonary tuberculosis through the analysis of the cavity features in CT images using radiomics. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 22, n. 1, p. 1–12, 2022.

YASIN, H. et al. Hot Tub Lung: A Diagnostic Challenge. **Cureus**, v. 9, n. 8, p. 1–8, 27 ago. 2017.

YEH, J. J. et al. Nontuberculosis mycobacterium disease is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide cohort study. **Lung**, v. 192, n. 3, p. 403–411, 2014.

YILMAZ, N.; UÇAR, E. Y.; SAĞLAM, L. Mycobacterium tuberculosis and nontuberculous mycobacteria coinfection of the lungs. **Turkish Thoracic Journal**, v. 18, n. 1, p. 23–26, 2017.

ZAMARIOLI, LILIANA APARECIDA COELHO, A. G. V. et al. Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista (SP)\*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 34, n. 8, p. 590–594, 2008.

ZAMARIOLI, L. A. et al. Identificação laboratorial de micobactérias em amostras respiratórias de pacientes HIV-positivos com suspeita de tuberculose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 3, p. 290–297, 2009.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICASANEXO - 1  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – FASE A (RETROSPECTIVA)

Titulo do Projeto: **INFECÇÃO POR MICOBATERIAS NÃO TUBERCULOSAS DO HOSPITAL NEREU RAMOS, CENTRO DE REFERÊNCIA EM MNT EM SANTA CATARINA.**

Você está sendo convidado a participar como voluntário do trabalho de pesquisa: *Infecção por micobactérias não tuberculosas do Hospital Nereu Ramos, Centro de Referência em MNT em Santa Catarina.* Estamos consultando você sobre a possibilidade de utilização de seus dados clínicos registrados em prontuário médico e utilização de isolados microbiológicos oriundos das análises laboratoriais efetuadas de forma rotineira durante o estudo de amostras coletadas para pesquisa de agentes patogênicos durante seu atendimento, frente a este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Para você decidir se gostaria de participar e autoriza o uso desse material nas investigações propostas neste projeto de pesquisa, você precisa conhecer os objetivos do projeto, os benefícios, riscos e conseqüências. Após receber todas as informações você poderá fornecer o seu consentimento ou não da participação, sendo que em caso de aceite solicitaremos sua assinatura, data e local neste TCLE, e caso negativo, isso não afetará de nenhuma forma seu atendimento normal neste centro de saúde.

Os pesquisadores se comprometem a seguir a resolução 466/CNS/2012.

**PROPÓSITO (OBJETIVOS) DO PROJETO DE PESQUISA**

Devido à importância de estudos sobre a epidemiologia e conhecimento de infecções sobre micobactérias não tuberculosas em Santa Catarina, e o tratamento adequado destas infecções humanas, neste projeto o objetivo principal é: Analisar as características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, radiológicas e terapêuticas de casos de MNT pulmonar atendidos no centro de referência de doenças infectocontagiosas e pulmonares de Santa Catarina entre 2009 e 2018.

Esclarecemos que micobactérias não tuberculosas (MNT) são tipos de bactérias diferentes de *Mycobacterium tuberculosis* (que causa a tuberculose), mas que também podem causar doença no pulmão ou em outras partes do corpo.

**PROCEDIMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Esta pesquisa está associada aos projetos de **mestrado do médico Camilo Fernandes**, atualmente aluno do programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina e do **farmacêutico Juliano dos Santos**, atualmente mestrando do Programa de Pós-Graduação em Farmácia/UFSC. O Projeto tem duas fases, uma fase A, chamada de fase retrospectiva, a qual estuda casos de infecções por MNT entre 2009 e 2018 atendidos no HNR. A fase B, chamada prospectiva, visa o estudo de casos de infecções por MNT a partir de 2019 até 2029, também atendidos no HNR.

Você está sendo convidada (o) para participar da **fase A** do estudo, pois, seu quadro clínico se encaixa como infecção por MNT. Assim, caso aceite participar da pesquisa, solicitamos acesso aos dados clínicos até agora coletados presentes no seu prontuário clínico e que incluem exames clínicos, radiológicos, laboratoriais, e de outras naturezas, além das MNTs que estão armazenadas no banco de micobactérias do LACEN/SC. Também, solicitamos continuar tendo acesso a esses dados durante todo o tempo em que seja atendido neste hospital em referência a esta infecção, seu tratamento e controle.

O presente projeto de pesquisa não solicita de você nenhum tipo de amostra biológica, mas solicita ter acesso aos isolados microbiológicos (bactérias) que foram obtidos, fruto do atendimento normal do seu caso. O presente estudo empregará esses isolados microbiológicos para fazer exames que visam o estudo em detalhe de partes dos microrganismos causadores de infecções como a sua, incluindo proteínas, ácidos nucleicos e outros. Tais exames pretendem ampliar o conhecimento referente aos microrganismos que ocasionam infecções como a sua, mas não implicam necessariamente algum tipo de vantagem para você, pois podem não acrescentar informação clinicamente significativa para seu caso específico.

Todos esses dados citados (clínicos e laboratoriais) serão utilizados para alimentar banco de dados de informações, que serão tratados de forma que não será possível identificar a quem pertencem, resguardando assim o seu anonimato. Esses dados servirão para analisar diversos aspectos das infecções por MNT incluindo principalmente: características clínicas da infecção, epidemiologia e distribuição geográfica no estado de Santa Catarina e no Brasil, evolução dos casos, resposta a tratamento e características microbiológicas e moleculares dos agentes infecciosos identificados.

A coleta de dados e a assinatura desse termo serão realizadas por um dos pesquisadores, que prestará toda a assistência necessária ou acionará pessoal competente para isso, caso tenha alguma dúvida sobre os procedimentos ou sobre o projeto você poderá entrar em contato com o pesquisador a qualquer momento pelo telefone ou e-mail abaixo detalhados neste documento.

**RISCOS**

Toda pesquisa com seres humanos tem alguma possibilidade de risco. No presente estudo, o risco principal se refere a perda do

anonimato e sigilo dos seus dados, porém, essa possibilidade é remota pois todos os procedimentos necessários para manter o anonimato dos seus dados serão aplicados ao longo de todo o estudo.

#### **BENEFÍCIOS**

Você não terá benefícios diretos já que esse estudo trata de revisão do seu tratamento. No entanto, caso haja reclassificação da bactéria que lhe causava doença, você será chamado para ser reavaliado clinicamente e, se necessário ser avaliado e receber novo tratamento. Esse estudo beneficiará muitas pessoas que possam se infectar pelo mesmo tipo de bactéria que causou doença em você, pois esperamos melhorar a identificação das bactérias utilizando outros métodos de laboratório e também conheceremos melhor a circulação dessas bactérias no estado de Santa Catarina, podendo contribuir para evitar surtos e novas infecções.

#### **CUSTOS**

É necessário esclarecer que você não terá quaisquer custos ou forma de pagamento por autorizar a sua participação neste projeto de pesquisa. A sua participação neste projeto de pesquisa é voluntária, e não sofrerá nenhuma penalidade, caso não autorize a utilização de seus dados clínicos neste projeto de pesquisa. Entretanto se houver algum gasto decorrente da pesquisa, como transporte e alimentação, você será ressarcido pelos pesquisadores. E, no caso de danos comprovadamente decorrentes da pesquisa você será indenizado, na forma da lei.

#### **SIGILO E CONFIDENCIALIDADE**

A equipe da pesquisa garante a você que serão assegurados o SIGILO E CONFIDENCIALIDADE dos seus dados pessoais como participante da pesquisa. Todas as informações deste projeto de pesquisa serão confidenciais, em nenhum momento durante o desenvolvimento desta pesquisa você será identificado (a). O seu nome não será divulgado em nenhuma circunstância. Para manter esta confidencialidade, a equipe do pesquisador responsável arquivará uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado em sigilo absoluto.

#### **BASES DA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA (direito a recusa ou abandono)**

É importante que você saiba que a sua participação neste projeto de pesquisa é completamente voluntária. Você pode recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado. Para isso, basta você entrar em contato com o pesquisador desse estudo, conforme nome e contatos abaixo:

Dr. Camilo Fernandes, Médico Pneumologista. Hospital Nereu Ramos, Rua Rui Barbosa, número 800, Agrônômica, Florianópolis, SC. Email: [camilofer28@yahoo.com.br](mailto:camilofer28@yahoo.com.br). Telefone: 32169300. Celular: 48-988031142.

Você também pode consultar o Comitê de Ética para Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH), localizado no Prédio Reitoria II R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC CEP 88.040-400. Contato: (48) 3721-6094, [cep.propesq@contato.ufsc.br](mailto:cep.propesq@contato.ufsc.br), com horário de atendimento das 7 h às 19 h de segunda a sexta-feira.

O CEPSH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

#### **DEVOLUTIVA DE RESULTADOS**

Informamos que os resultados da pesquisa serão tornados públicos por meio de publicação mediante relatórios, artigos científicos, apresentações em eventos científicos e/ou divulgação de outra natureza. Reiteramos que em todas as publicações ou divulgações, serão garantidos o sigilo e a confidencialidade dos dados referentes à identificação dos participantes da pesquisa.

#### **GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS**

Você também tem todo o tempo necessário que precisar, e quiser, para ler este TCLE. A pessoa responsável por explicar e obter as assinaturas neste documento, e que lhe explicou claramente o conteúdo destas informações, também se coloca à disposição para responder todas as suas perguntas sempre que precisar e tiver novas dúvidas. Você também tem a liberdade de pesquisadores envolvidos neste projeto de pesquisa toda vez que sentir necessário.

**DADOS DO PESQUISADOR E RESPONSÁVEL PELO PROJETO DE PESQUISA:**

Nome completo: Carlos R. Zárate Bladés  
 Professor Pesquisador, Imunologista Celular e Molecular  
 Documento de Identificação: V294677-C  
 Endereço completo: Setor F, Bloco A, Depto de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, MIP,  
 Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade.  
 Endereço de email: [zarate.blade@ufsc.br](mailto:zarate.blade@ufsc.br)  
 Telefones: (48) 37215210;

**IDENTIFICAÇÃO E CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:**

Nome completo: \_\_\_\_\_  
 Documento de Identificação \_\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO E ASSENTIMENTO/ANUIÊNCIA DE PARTICIPANTE VULNERÁVEL:**

*(Quando se tratar de população vulnerável)*

Nome completo (ou outra manifestação para identidade) \_\_\_\_\_

Documento de Identificação (se for o caso) \_\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DO RESPONSÁVEL LEGAL:**

*(Quando se tratar de população vulnerável)*

Nome completo \_\_\_\_\_  
 Documento de Identificação \_\_\_\_\_  
 Tipo de representação: \_\_\_\_\_

**CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO:**

"Declaro que, em//, concordei em participar, na qualidade de participante do projeto de pesquisa intitulado "Aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes com infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas no Hospital Nereu Ramos, Centro de Referência em MNT em Santa Catarina.", após estar devidamente informado sobre os objetivos, as finalidades do estudo e os termos de minha participação. Assino o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, que serão assinadas também pelo pesquisador responsável pelo projeto, sendo que uma cópia se destina a mim (participante) e a outra ao grupo de pesquisa pesquisador".

"As informações fornecidas aos pesquisadores serão utilizadas na exata medida dos objetivos e finalidades do projeto de pesquisa, sendo que minha identificação será mantida em sigilo e sobre a responsabilidade dos proponentes do projeto".

"Não receberei nenhuma remuneração e não terei qualquer ônus financeiro (despesas) em função do meu consentimento espontâneo em participar do presente projeto de pesquisa.

"Independentemente deste consentimento, fica assegurado meu direito a retirar-me da pesquisa em qualquer momento e por qualquer motivo, sendo que para isso comunicarei minha decisão a um dos proponentes do projeto acima citados."

**Local de Data:****Assinatura do participante**

Documento assinado digitalmente  
 Camilo Fernandes  
 Data: 22/03/2021 10:25:00-0300  
 CPF: 816.715.759-03

**Assinatura do Pesquisador Camilo Fernandes, Médico Pneumologista**

APÊNDICE B – Questionário para Coleta de Dados

**QUESTIONÁRIO COLETA DE DADOS – MNT HOSPITAL NEREU RAMOS**

Preenchimento: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ TCLE: ( ) Sim ( ) Não

Nome Paciente: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Tabagismo: ( ) Fumante ( ) Ex Fumante ( ) Não fumante

Cidade de procedência: \_\_\_\_\_

Comorbidades: ( ) HIV ( ) Cancer

( ) Bronquiectasias Não fibrocísticas ( ) Fibrose Cística

( ) DPOC ( ) Asma ( ) TEP

( ) Amiloidose ( ) DM ( ) Baixo peso

( ) Colagenoses (AR, LES, Sind Sjogren)

( ) Implante de prótese mamária ( ) Cirurgia plástica

( ) Sem comorbidades

**Achados clínicos**

Sintomas Respiratórios: ( ) Tosse ( ) Hemoptise ( ) Dispneia

( ) Espectoração ( ) Dor torácica

( ) Outros: \_\_\_\_\_

Sintomas sistêmicos: ( ) Febre ( ) Emagrecimento ( ) Sudorese

( ) Linfadenomegalia ( ) Assintomático

( ) Outros: \_\_\_\_\_

Sintomas respiratórios e sistêmicos: ( ) Sim ( ) Não

Espécie MNT: 1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Amostra Clínica: ( ) Escarro ( ) LBA ( ) Biópsia (Local: \_\_\_\_\_)

( ) Hemocultura ( ) Secreção (Local: \_\_\_\_\_)

( ) Outros: ( \_\_\_\_\_)



Método de análise:  PCR  Cultura  PRA  
 Outro: \_\_\_\_\_

Número de amostras positivas:  Tipo de amostras: 1. \_\_\_\_\_  
 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

Forma clínica:  Pulmonar  Disseminada  Outro: \_\_\_\_\_

Tratamento prévio de Tuberculose:  Nunca tratou  
 Tratamento completo  Tratamento suspenso

Radiologia:  Só radiografia de tórax  Tem Tomografia de tórax

Imagens:  Doença Cavitária  Fibronodular  Bronquiectasias  
 Derrame pleural  Normal  Não realizado

Tratamento MNT:  Sim  Não

Antibióticos:  Claritromicina  Etambutol  Rifampicina  
 Azitromicina  Pirazinamida  Isoniazida  
 Moxifloxacino  Ciprofloxacino  Levofloxacino  
 Tigeciclina  Amicacina  Estreptomina  
 Imipenem  Meropenem  Terizidona  
 SMT + TMT  Doxiciclina  Cefoxitina  
 Rifabutina  Garamicina  Etionamida  
 Outros: \_\_\_\_\_

Tempo de tratamento: \_\_\_\_\_

Desfechos:  Cura  Óbito  Em tratamento  
 Falência  Perda de seguimento  Abandono  
 Não quer tratar  Sem indicação de tratamento

Observações: \_\_\_\_\_

---



---



---



---



---



---



---



---

## ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** INFECÇÕES POR MICOBATERIAS NÃO TUBERCULOSAS DO HOSPITAL NEREU RAMOS, CENTRO DE REFERÊNCIA EM MNT EM SANTA CATARINA.

**Pesquisador:** CARLOS RODRIGO ZARATE BLADES

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 10950919.5.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.300.125

**Apresentação do Projeto:**

"INFECÇÕES POR MICOBATERIAS NÃO TUBERCULOSAS DO HOSPITAL NEREU RAMOS, CENTRO DE REFERÊNCIA EM MNT EM SANTA CATARINA". A pesquisa tem o intuito de entender melhor a clínica da

infecção, distribuição geográfica, circulação, efetividade do tratamento clínico e farmacológico efetuado das infecções por MNT no estado de Santa Catarina, bem como, de avaliar a acurácia e poder discriminatório das metodologias disponíveis para identificação das espécies de MNT.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Analisar as características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, radiológicas e terapêuticas de casos de MNT atendidos no centro de referência de doenças infectocontagiosas e pulmonares de Santa Catarina (HNR).

**Objetivo Secundários**

1. Estudar retrospectivamente os casos de MNT atendidos no HNR entre 2009 e 2018;
2. Estudar prospectivamente os casos de MNT a serem atendidos no HNR entre 2019 e 2029;
3. Caracterizar clinicamente os casos de MNT considerando sua etiologia e distribuição geográfica;
4. Correlacionar os fatores de risco e comorbidades relacionados ao desenvolvimento de infecções

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.300.125

por MNT;

5. Relacionar os tipos de alteração radiológicas observadas aos tipos de MNT;
6. Estudar os desfechos clínicos segundo as espécies de MNT e de tratamento antimicrobiano utilizado;
7. Relacionar os casos de infecção pelo complexo *M. abscessus* com infecções por outras espécies de MNT;
8. Comparar o perfil clínico epidemiológico dos casos de infecção por MNT de Santa Catarina com a literatura brasileira e mundial;
9. Identificar os isolados de MNT dos casos de infecção, utilizando as técnicas de PRAhsp65, sequenciamento dos genes *rpoB* e *hsp65*, e espectrometria de massa (MALDI-TOF);
10. Comparar a acurácia e poder discriminatório de cada uma das técnicas laboratoriais utilizadas na identificação das espécies.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Toda pesquisa com seres humanos tem alguma possibilidade de risco. No presente estudo, o risco principal se refere a perda do anonimato e sigilo dos seus dados, porém, essa possibilidade é remota pois todos os procedimentos necessários para manter o anonimato dos seus dados serão aplicados ao longo de todo o estudo.

**Benefícios:**

Fase A: Você não terá benefícios diretos já que esse estudo trata de revisão do seu tratamento. No entanto, caso haja reclassificação da bactéria que lhe causava doença, você será chamado para ser reavaliado clinicamente e, se necessário ser avaliado e receber novo tratamento. Esse estudo beneficiará muitas pessoas que possam se infectar pelo mesmo tipo de bactéria que causou doença em você, pois esperamos melhorar a identificação das bactérias utilizando outros métodos de laboratório e também conheceremos melhor a circulação dessas bactérias no estado de Santa Catarina, podendo contribuir para evitar surtos e novas infecções. Fase B: Você pode não ter benefícios diretos, pois as informações encontradas neste estudo podem não acrescentar informação clinicamente significativa para seu caso específico. No entanto, caso haja reclassificação da bactéria que lhe causa doença, você será reavaliado clinicamente e, se necessário seu tratamento será modificado. Esse estudo beneficiará muitas pessoas que possam se infectar pelo mesmo tipo de bactéria que causou doença em você, pois esperamos melhorar a identificação das bactérias utilizando outros métodos de laboratório e também conheceremos

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.300.125

melhor a circulação dessas bactérias no estado de Santa Catarina, podendo contribuir para evitar surtos e novas infecções.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata o presente de um projeto de pesquisa chapéu dividido em duas fases: a fase A contempla dois projetos de Mestrado, o primeiro de Camilo Fernandes, junto ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, orientado pelo Prof. Dr. Carlos Rodrigo Zárate Bladés e o segundo de Juliano dos Santos, junto ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, orientado pela Profa. Dra. Maria Luiza Bazzo e co-orientação da Dra. Mara Cristina Scheffer; o primeiro trata de um estudo descritivo e analítico do tipo coorte retrospectivo, que utilizará dados de todos os pacientes com diagnóstico de infecção pulmonar por MNT acompanhados entre os anos de 2009 e 2018 no Ambulatório de MNT do Hospital Nereu Ramos e, o segundo objetiva estudar as bactérias isoladas para melhorar a acurácia da identificação das MNT, já que o tratamento está diretamente relacionado à espécie de MNT. A fase B será um estudo descritivo e analítico do tipo coorte prospectiva, visando estudar casos novos de MNT que serão atendidos entre 2019 e 2029, no mesmo centro assistencial que na fase A. Para esta fase ainda não há projetos de mestrado, doutorado ou iniciação científica. É um projeto de pesquisa do grupo. Se, nesta fase, forem incluídos estudantes ou outros pesquisadores e se forem derivados novos projetos de doutorado, mestrado etc, o grupo submeterá como emendas ao CEP/SH/UFSC. O tema tem relevância científica, a documentação está completa e os TCLEs (fase retrospectiva e prospectiva) apresentados atendem a todas as exigências da Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares. Assim, recomendamos a sua aprovação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes documentos obrigatórios:

- 1)PB - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO;
- 2)Declaração dos pesquisadores;
- 3)Declaração do LACEN- SC;
- 4)Declaração do HU;
- 5)TCLE A - fase prospectiva;
- 6)TCLE B - fase retrospectiva;
- 7)Folha de rosto;
- 8)Projeto de pesquisa.

Os TCLEs apresentados atendem na íntegra a Resolução CNS nº 466/12.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400  
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.300.125

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1280239.pdf	02/04/2019 19:35:36		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Decl_pesquisadores.pdf	02/04/2019 19:35:03	Maria Luiza Bazzo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Decl_LACEN_SC.pdf	02/04/2019 19:34:47	Maria Luiza Bazzo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Decl_HU_MNT.pdf	02/04/2019 19:34:35	Maria Luiza Bazzo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Decl_HNR.pdf	02/04/2019 19:34:20	Maria Luiza Bazzo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_B.docx	02/04/2019 19:34:01	Maria Luiza Bazzo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_A.docx	02/04/2019 19:33:48	Maria Luiza Bazzo	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_MNT.pdf	02/04/2019 19:33:28	Maria Luiza Bazzo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_MNT_UFSC.pdf	01/04/2019 12:33:02	Maria Luiza Bazzo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.300.125

FLORIANOPOLIS, 03 de Maio de 2019

---

**Assinado por:**  
**Nelson Canzian da Silva**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br