

# INTERVENÇÕES E DIFERENÇAS ENTRE TB X MNT

JYSELDA LEMOS DUARTE  
ESPECIALISTA EM PNEUMOLOGIA

Maio 2022

# MICOBACTÉRIA NÃO TUBERCULOSA (MNT) - QUEM SÃO?

- Gênero Mycobacterium.
- As MNT compreendem mais de 190 espécies, muitas não patogênicas.
- São Bacilos Álcool Ácido Resistentes (BAAR), mas não pertencem ao complexo *M. tuberculosis*.
- Doenças consideradas emergentes.
- Não são de notificação compulsória, exceto quando ocorrem após procedimentos invasivos.
- Estão notificadas no SITE-TB os casos de MNT com diagnóstico diferencial da Tuberculose e em tratamento medicamentoso.
- **NÃO É O AGENTE ETIOLÓGICO (BACILO) DA TUBERCULOSE**

# SINONÍMIA - MNT

- Micobactérias atípicas
- Micobactérias outras que não *Mycobacterium tuberculosis* (MOTT)
- Micobactérias ambientais potencialmente patogênicas (PPEM)

# ESPÉCIES DE MICOBACTÉRIAS CLASSIFICADAS CONFORME PATOGENICIDADE PARA SERES HUMANOS

## PATOGÊNICAS

<i>M. leprae</i>	<i>M. tuberculosis</i>	
	<i>M. bovis</i>	
	<i>M. africanum</i>	<i>M. pinnipedii</i>
	<i>M. microti</i>	
	<i>M. caprae</i>	

## POTENCIALMENTE PATOGÊNICAS

<i>M. avium</i>	<i>M. genavense</i>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. avium subsp hominissuis</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. abscessos</i>	<i>M. haemophilum</i>	<i>M. simiae</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. szulgai</i>
<i>M. branderi</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. ulcerans</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. malmoense</i>	<i>M. xenopi</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. marinum</i>	

## RARAMENTE PATOGÊNICAS

<i>M. agri</i>	<i>M. farcinogenes</i>	<i>M. phlei</i>
<i>M. aichiense</i>	<i>M. flavescens</i>	<i>M. porcinum</i>
<i>M. alvei</i>	<i>M. gadium</i>	<i>M. pulveris</i>
<i>M. aurum</i>	<i>M. gastri</i>	<i>M. rhodesiae</i>
<i>M. brumae</i>	<i>M. gilvum</i>	<i>M. senegalense</i>
<i>M. austroafricanum</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. shimoidei</i>
<i>M. chitae</i>	<i>M. hassiacum</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. chubuense</i>	<i>M. komossense</i>	<i>M. sphagni</i>
<i>M. confluentes</i>	<i>M. lepraemurium</i>	<i>M. terrae</i>
<i>M. cooki</i>	<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. thermoresistibile</i>
<i>M. diernhoferi</i>	<i>M. nonchromogenicum</i>	<i>M. tokaiense</i>
<i>M. duvalii</i>	<i>M. neoaurum</i>	<i>M. triviale</i>
<i>M. fallax</i>	<i>M. obuense</i>	<i>M. vaccae</i>

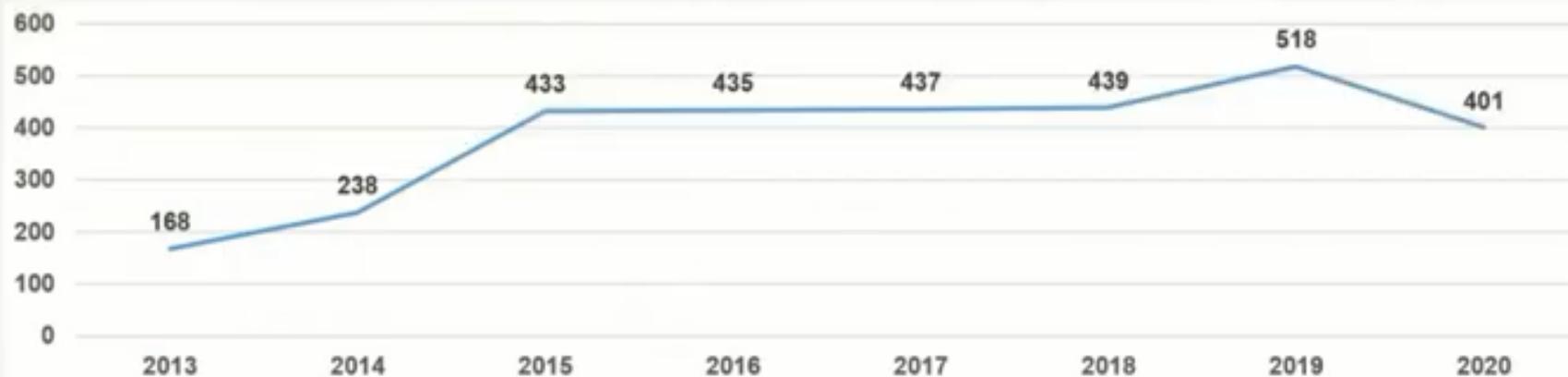
# PRINCIPAIS ESPECIES DE MNT CONFORME A VELOCIDADE DE CRESCIMENTO, PRODUÇÃO DE PIGMENTO E PATOGENICIDADE

VELOCIDADE DE CRESCIMENTO	GRUPO	PRODUÇÃO DE PIGMENTO	PATÓGENOS OPORTUNISTAS	SAPRÓFITAS <sup>1</sup>
Lento	1	Fotocromogênicas <sup>2</sup>	<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. simiae</i>	<i>M. asiaticum</i>
	2	Escotocromogênicas <sup>3</sup>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. gordonae</i>
	3	Não cromogênicas <sup>4</sup>	Complexo <i>M. avium</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. ulcerans</i>	Complexo <i>M. terrae</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. genavense</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. nonchromogenicum</i>
Rápido <sup>5</sup>	4		<i>M. abscessus</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. franklinii</i>	<i>M. peregrinum</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. vaccae</i>

# EPIDEMIOLOGIA - MNT

- São de distribuição global na natureza, encontradas no solo e em fontes naturais e artificiais de água doce e salgada.
- A contaminação ocorre por inalação, ingestão ou inoculação traumática das MNT.
- Fontes naturais de água constituem a principal fonte de contaminação humana.
- Não há evidência de transmissão homem-homem ou animal-homem.
- Além do homem, outros mamíferos, peixes, aves e répteis são identificados naturalmente infectados.
- Podem causar infecção assintomática ou doença sintomática.
- Surtos hospitalares, em geral, são decorrentes da contaminação de fontes de água ou de instrumentos como broncoscópios e laparoscópios. Nestes surtos a espécie *M. massiliense* é a mais prevalente.
- Como a infecção latente não é uma característica reconhecida da MNT, a maioria das infecções sintomáticas é considerada por exposição recente.
- Em países com alta taxa de infecção pelo *M. tuberculosis* fica difícil avaliar a infecção por MNT.
- Fatores responsáveis pelo interesse nas MNT: associação com AIDS, reconhecimento do aumento de casos em pacientes imunocompetentes e infecção após procedimentos estéticos e laparoscópicos.

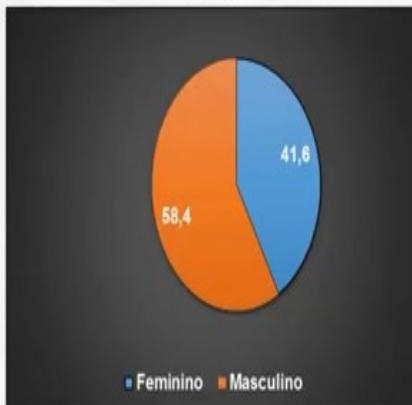
## Número de casos de MNT. Brasil, 2013 a 2020



## Características sociodemográficas dos casos de MNT. Brasil, 2020



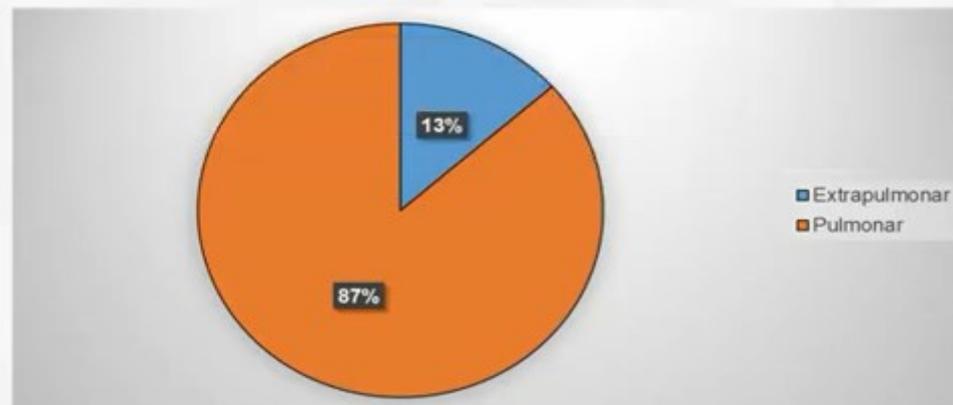
### Sexo



### Faixa etária



## Forma clínica dos casos de MNT. Brasil, 2020



# PATOGÊNESE - MNT

- São patógenos facultativos, independem do parasitismo para sobreviver.
- O desenvolvimento da doença depende da interação entre o parasita e o sistema imune do hospedeiro.
- Frequentemente tem caráter oportunista.
- Colonização de pele, trato digestivo (fezes) e respiratório de seres humanos é comum. Culturas positivas devem ser avaliadas dentro de contexto clínico para diferenciar colonização ou contaminação da verdadeira doença.

# FATORES PREDISPOONENTES - MNT

- Doenças pulmonares crônicas: DPOC, grandes fumantes, bronquiectasias, silicose, fibrose cística.
- Condições associadas a imunodeficiência celular: AIDS, uso crônico de corticóides e imunossupressores (transplantados), uso de anticorpos anti-TNF alfa, imunodeficiências congênitas e leucemias.
- Outras condições: DRGE e Aspergilose Bronco Pulmonar Alérgica (ABPA).
- Procedimentos cirúrgicos (videolaparoscopias e procedimentos estéticos), broncoscopias e outros procedimentos médicos invasivos.
- Componente genético

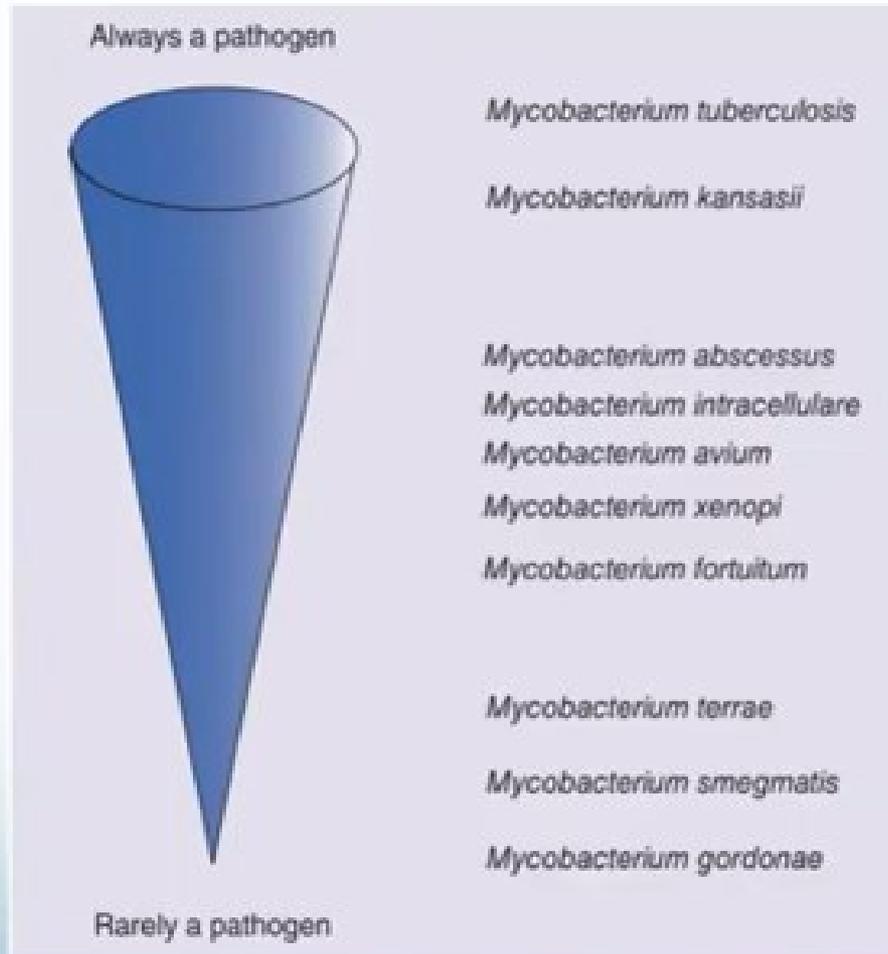
# APRESENTAÇÕES CLÍNICAS - MNT

- Forma pulmonar – mais frequente
- Formas extra pulmonares:
  - Linfadenopatia: predominantemente cervical; mais comum HIV/AIDS.
  - Cutânea-subcutânea: associada a procedimentos cirúrgicos.
  - Óssea
  - Ceratite: associado a uso de lentes de contato e cirurgias oculares.
  - Disseminada: rara, mais comum em pacientes com HIV/AIDS. Sintomas pulmonares podem ser pouco exuberantes ou ausentes e o RX de tórax pode ser normal.

# FORMA PULMONAR - MNT

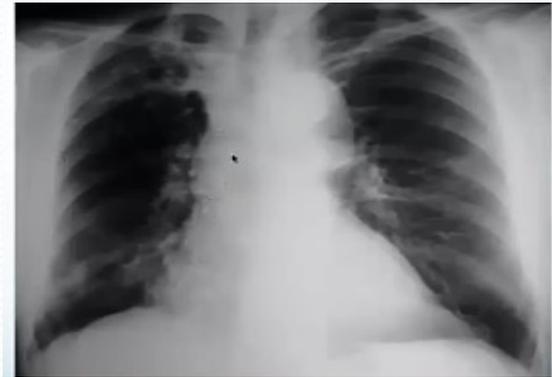
- Forma de apresentação clínica mais frequente.
- As manifestações clínicas dependem de fatores ligados ao hospedeiro e da virulência da espécie da MNT.
- Fatores do hospedeiro: presença de lesões estruturais pulmonares (DPOC avançado, bronquiectasias, fibrose cística, pneumoconioses e sequelas de TB) e presença de imunodeficiências (HIV/AIDS, neoplasias hematológicas, transplantados, uso de imunossupressores e uso de imunobiológicos).
- Sintomas insidiosos: tosse, expectoração, febre baixa, hemoptise, perda de peso, adinamia, sudorese e dispnéia.

# PATOGENICIDADE DAS MICOBACTÉRIAS

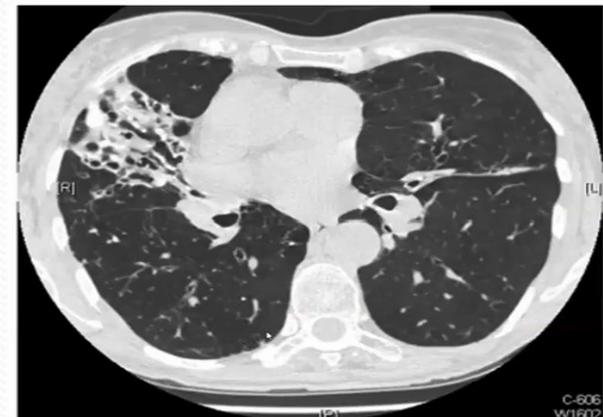
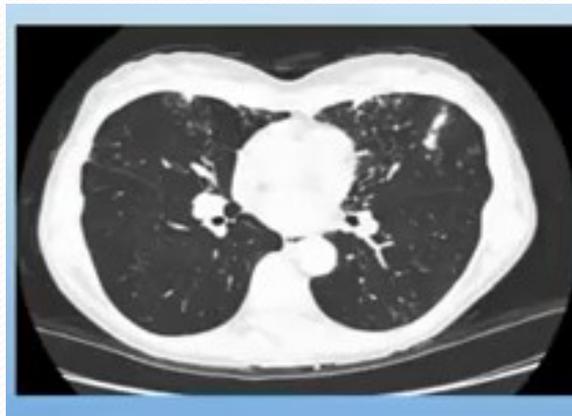


# APRESENTAÇÕES RADIOLÓGICAS - MNT

- **Dois grandes polos:** forma fibrocavitária e forma bronquiectásica nodular.
- **Forma fibrocavitária:** predomina em homens tabagistas; importante diagnóstico diferencial com tuberculose pulmonar.



- **Forma bronquiectásica nodular (Síndrome de Lady Windermere):** mais comum em mulheres, pós menopausa, não tabagistas, com bronquiectasias em LM e lingula.



# AValiação INICIAL NA SUSPEITA DE MNT

- Anamnese completa
- Fatores importantes a considerar:
  - Comorbidades: doença pulmonar subjacente e necessidade de tratamento presente ou futuro (uso de imunossupressores e transplante de órgãos).
  - Gravidade da doença
- Condições imunossupressoras que acarretam maior risco para MNT:
  - AIDS
  - Malignidades hematológicas ou linfoproliferativas
  - Transplante de órgão sólido ou medula óssea
  - Doenças inflamatórias tratadas com imunobiológicos
  - Uso de corticóide inalatório em dose elevada e por tempo prolongado
  - Outras imunodeficiências herdadas ou adquiridas

# EXAMES COMPLEMENTARES - MNT

- RX de tórax
- CT de tórax – quando o RX de tórax é pouco elucidativo .
- Sorologia anti HIV
- BAAR no escarro (baciloscopia)
- Cultura para micobactéria no escarro: 2 amostras, importante a identificação da espécie.
- TRM TB no escarro (Xpert MTB) – não detecta MNT, importante para afastar tuberculose pulmonar.

TRECHO DO NOSSO MANUAL



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

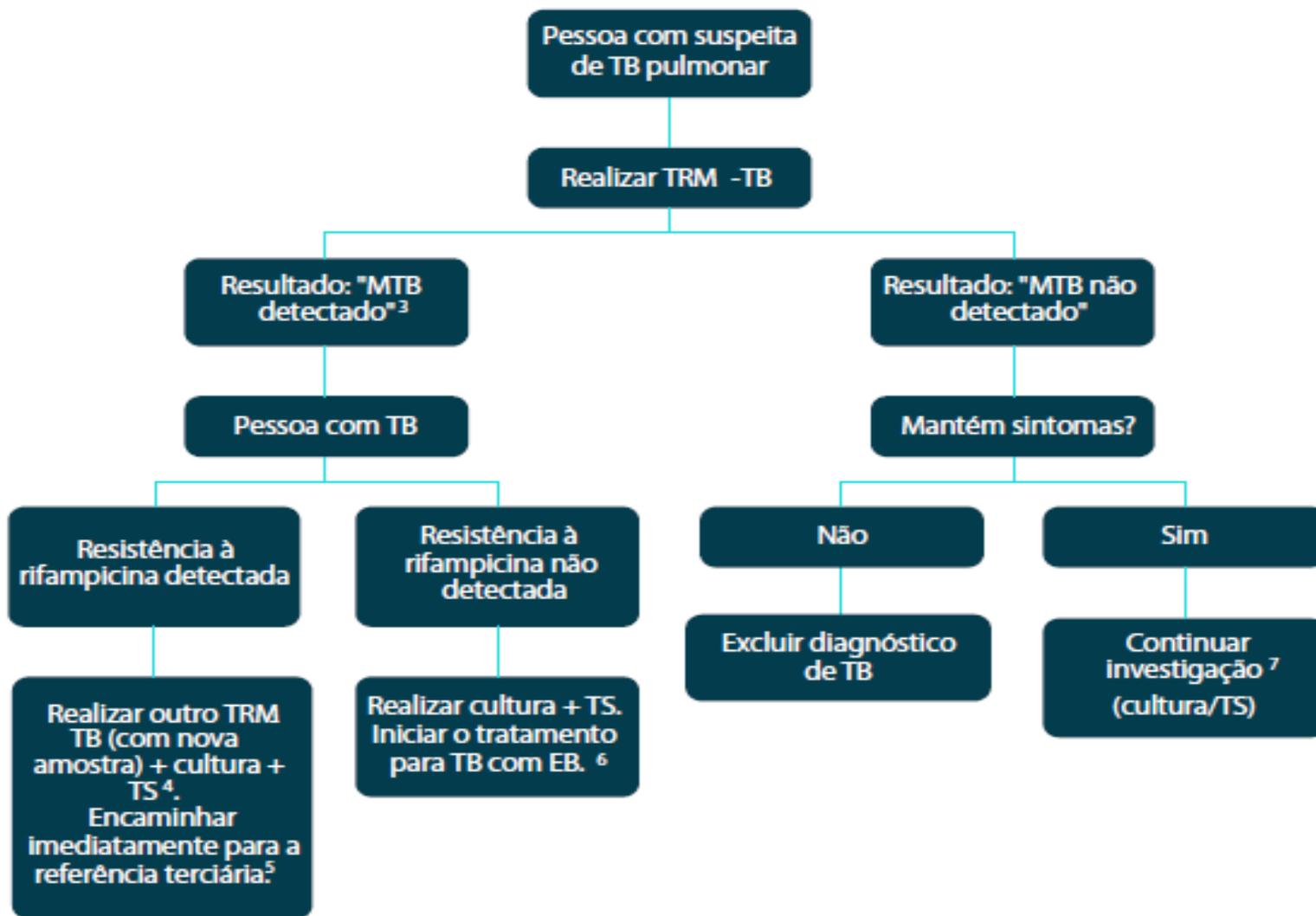
Seguir os critérios microbiológicos para contribuir para o diagnóstico clínico do paciente

TRECHO DO NOSSO MANUAL

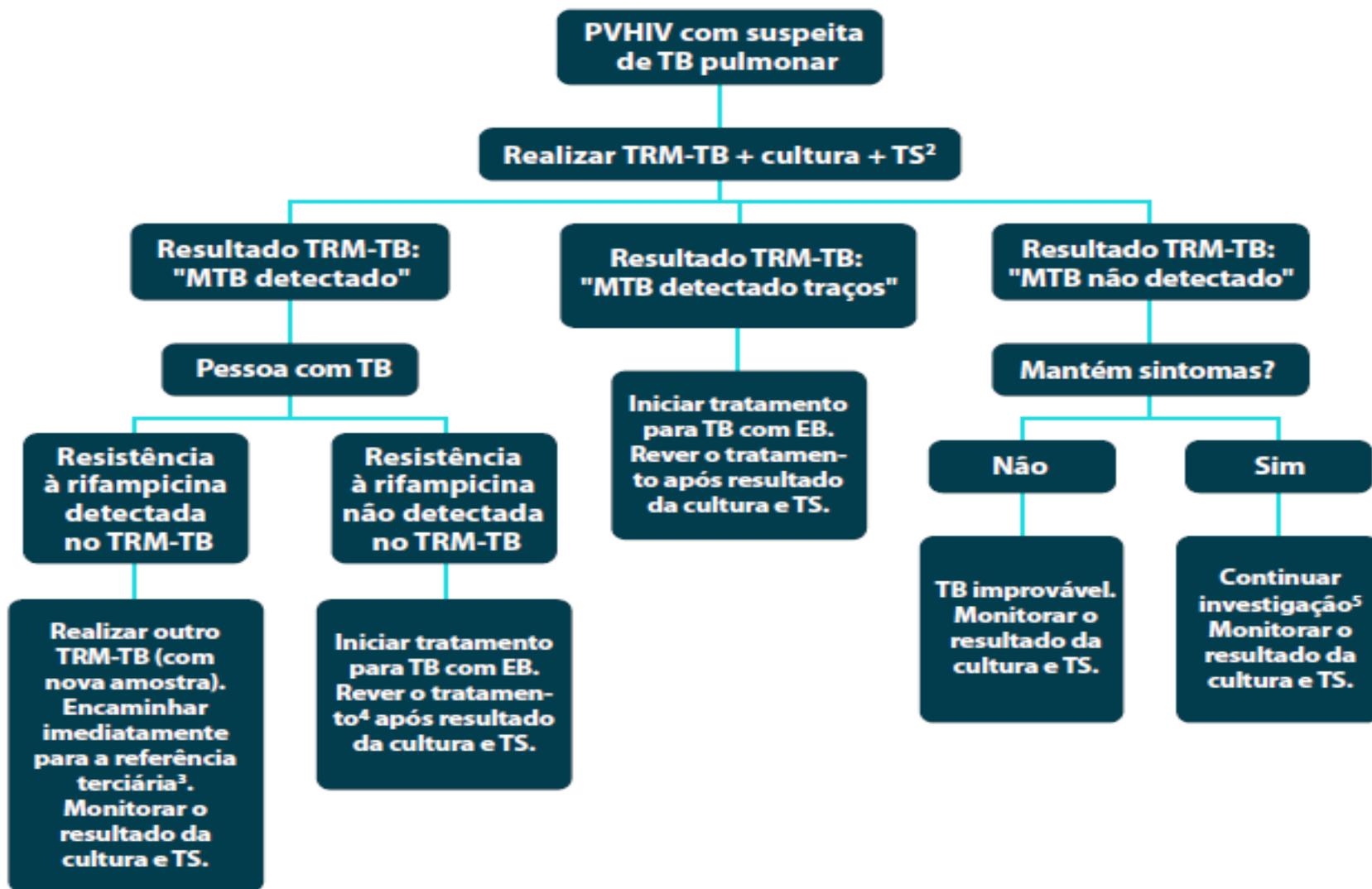


O isolamento de uma micobactéria pode ser considerado como sugestivo de doença (critério bacteriológico) quando, **em um único isolado de sítio estéril**, for identificada **uma espécie potencialmente patogênica**, ou quando a mesma espécie for identificada **em dois ou mais isolados da mesma pessoa,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

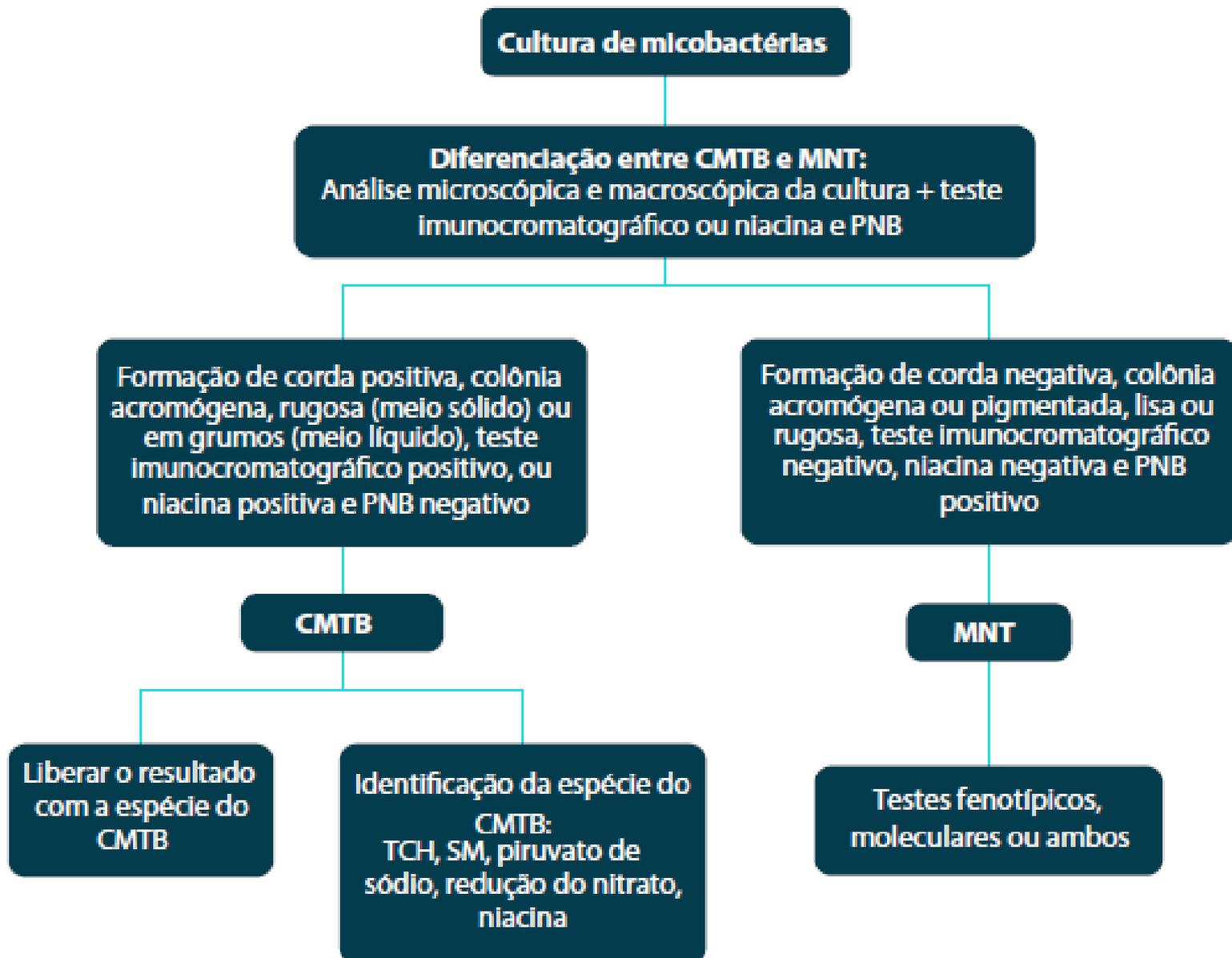
# ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR E LARÍNGEA EM ADULTOS E ADOLESCENTES BASEADO NO TRM-TB



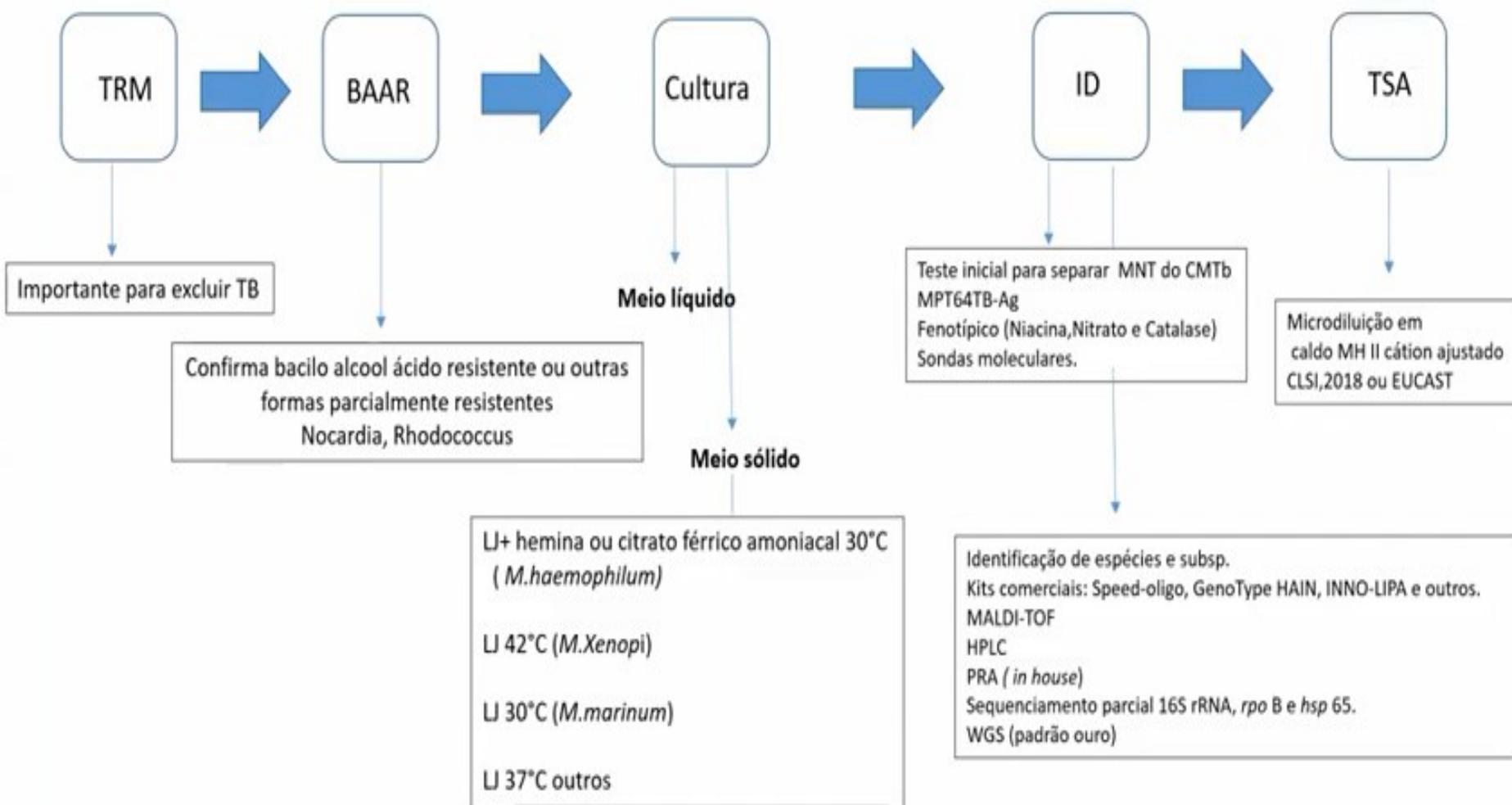
# ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR E LARÍNGEA EM ADULTOS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV BASEADO NO TRM-TB



# SEQUÊNCIA PARA IDENTIFICAÇÃO DE MICOBACTÉRIAS A PARTIR DE CULTURAS EM MEIO SÓLIDO



# MARCHA DE PROCESSAMENTO DA AMOSTRA



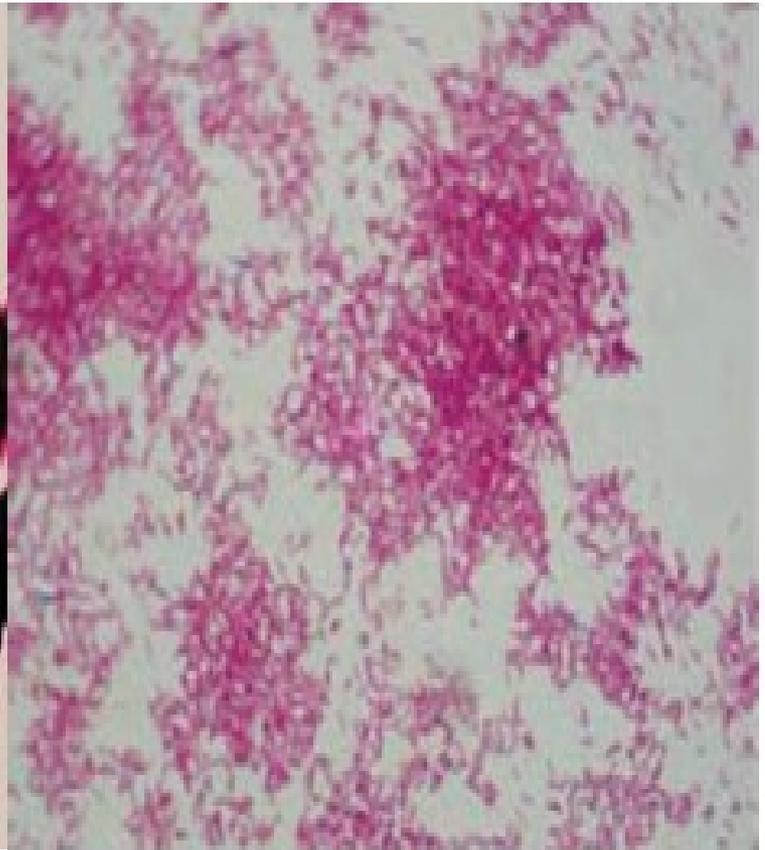
# CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DE CULTURA PARA MICOBACTÉRIA

- Em locais onde o TRM-TB esta disponível:
  - Suspeita de TB pulmonar e o TRM-TB tiver resultado “detectado”.
  - Quando o TRM-TB for negativo, mas houver persistência de sintomas compatíveis com TB.
  - Amostras forem de PVHIV, crianças < 10 anos ou amostras extrapulmonares, independentemente do resultado do TRM-TB.
  - Na investigação de TB em casos de retratamento (recidiva ou retorno após abandono).
- Em locais onde o TRM-TB não esta disponível:
  - A cultura deve ser realizada em todos os casos com suspeita de TB, sendo casos novos ou retratamentos, independentemente do resultado da baciloscopia.
- Outros critérios para realização da cultura:
  - Contatos de casos de TB-DR
  - Casos suspeitos de infecções causadas por MNT e estudos epidemiológicos, como atividades de vigilância, para determinar a prevalência da resistência primaria (inicial) ou adquirida.

# ESFREGAÇO DE CULTURA DE MICOBACTÉRIAS



A) *M. tuberculosis*



B) MNT

TABLE 2 Clinical and microbiologic criteria for diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease<sup>#</sup>

Clinical	Pulmonary or systemic symptoms	➔ Both clinical and radiologic criteria required
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	
And	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic <sup>¶</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples.</u> If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures</li> <li>or</li> <li>2) <u>Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage</u></li> <li>or</li> <li>3) <u>Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM</u> or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM</li> </ol>	

Source: Official ATS/IDSA statement [4]. AFB: acid-fast bacilli; NTM: nontuberculous mycobacteria. <sup>#</sup>: expert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination. Patients who are suspected of having NTM pulmonary disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded. Making the diagnosis of NTM pulmonary disease does not *per se*, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on the potential risks and benefits of therapy for individual patients. <sup>¶</sup>: when 2 positive cultures are obtained, the isolates should be the same NTM species (or subspecies in the case of *M. abscessus*) in order to meet disease criteria.

Pausa (k)

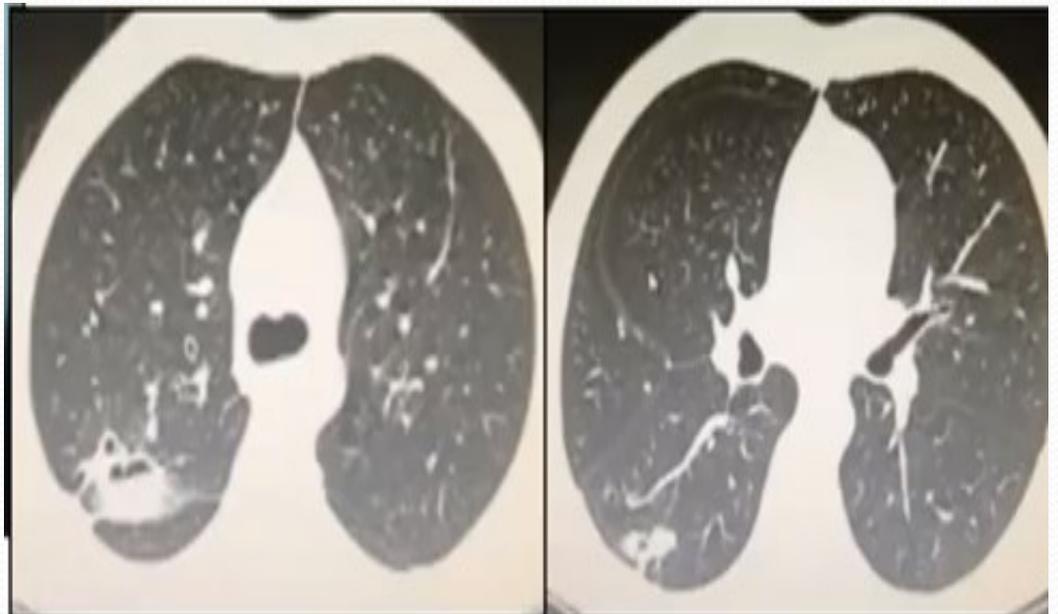
@ERSpublications

The official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guidelines provide 31 evidence-based recommendations for the treatment of nontuberculous mycobacterial (NTM) pulmonary disease <https://bit.ly/3f0Ewk>

Cite this article as: Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535 [https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020].

# CASO CLINICO

- Homem, 22 anos, DM, sintomático, em uso de EB, BAAR positivo no final do terceiro mês de tratamento. Cultura positiva para *M. avium*.



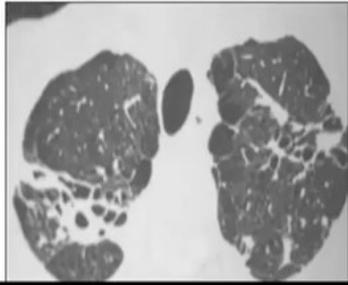
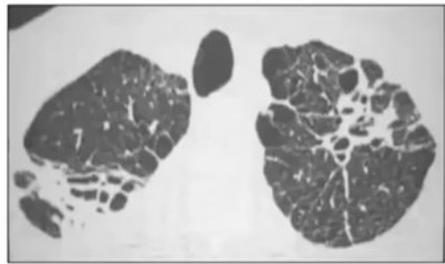
# CASO CLINICO

## Forma fibrocavitária por *M fortuitum*

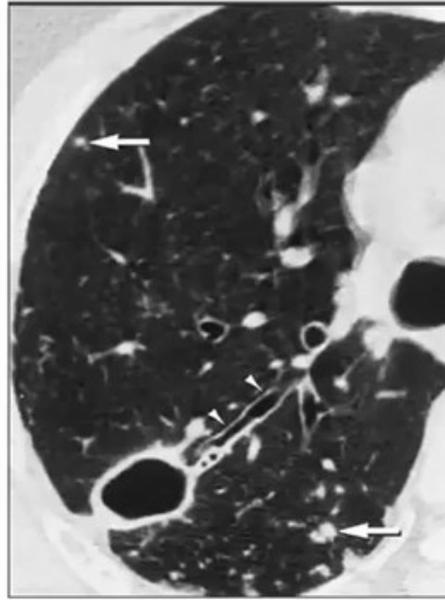
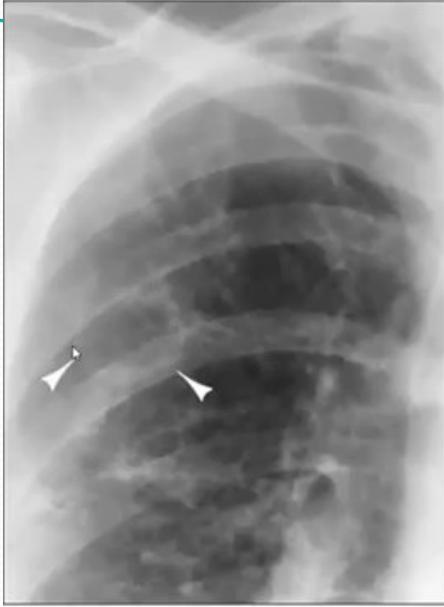
Masculino, 47 anos, etilista, tabagista, perda 20kg, tosse, sudorese noturna  
Escarro: *M. fortuitum* (2 amostras)



Forma fibrocavitária por *M kansasii*



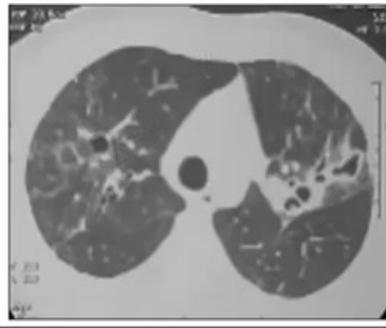
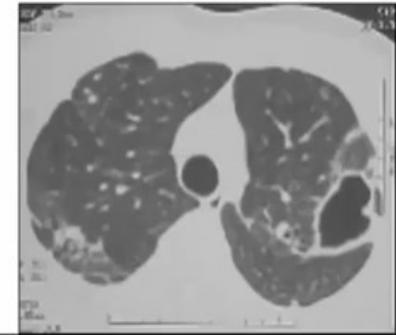
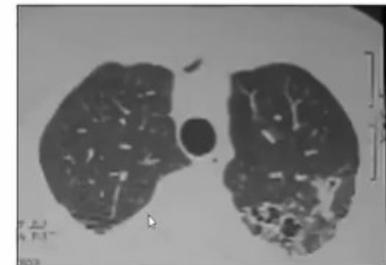
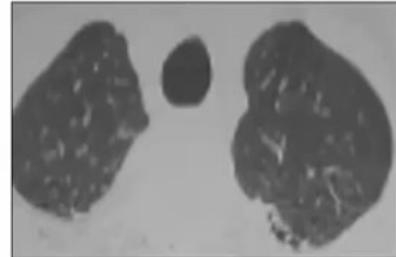
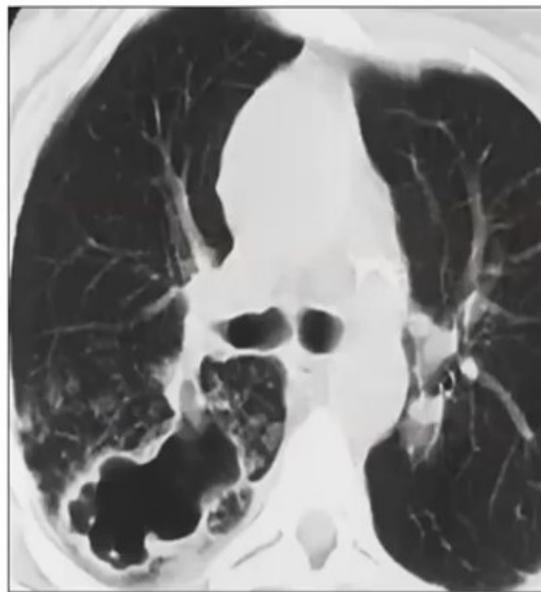
Vias aéreas - *M avium*



Forma fibrocavitária por *M kansasii*

Sidney Bombar

Forma fibrocavitária por *M abscessus*



# MNT – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM TB

- Sintomas e alterações radiológicas semelhantes.
- Sempre realizar TRM TB no escarro para excluir Tuberculose, quando **TRM TB** for **negativo** e o **BAAR positivo**, sempre pensar em **MNT**.
- Sempre realizar cultura para micobactéria no escarro para identificação da espécie.
- Pode haver infecção mista (TB e MNT), não é comum.
- Importante diferenciar colonização de doença ativa (consulta com especialista).

# MNT PULMONAR – QUANDO TRATAR

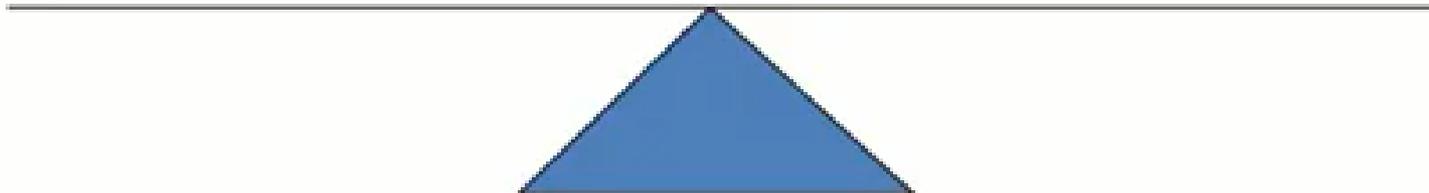
**Objetivo do tratamento**  
**Curar ? Reduzir morbidade?**

**Diagnóstico subestimado**

**Diagn. superestimado**

**Progressão da doença**

**Toxicidade medicamentosa**



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

Clínicos e radiológicos : ambos requeridos

Sintomas pulmonares e RX de tórax com opacidades nodulares ou cavitárias ou TC de tórax com opacidades nodulares centrolobulares e/ou bronquiectasias.

E

Exclusão apropriada de outros diagnósticos.

## Microbiológicos

Resultado positivo de culturas de pelo menos duas amostras diferentes de escarro expectorado. Se os resultados não forem diagnósticos considerar repetir baciloscopias e culturas.

Ou

Resultado positivo de cultura de uma amostra de escovado brônquico ou BAL.

Ou

Biópsia transbrônquica ou pulmonar com achados histopatológicos compatíveis com MNT e cultura positiva para MNT no material da biópsia.

# ACHADO EM ISOLADO CLÍNICO

- **MICOBACTERIOSE**
- **CONTAMINANTE**
- **COLONIZADOR**

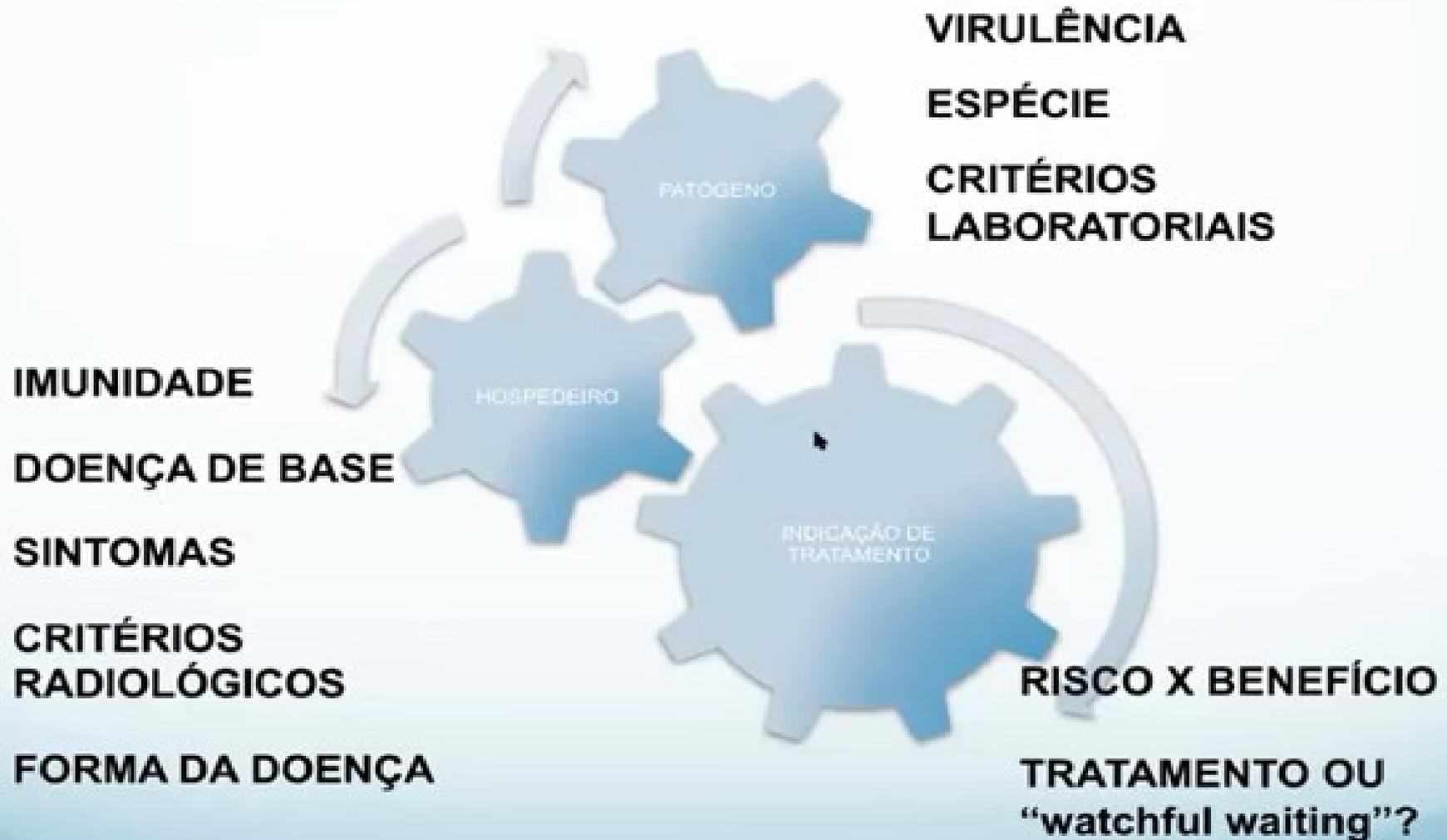
Estudo Dinamarca mostrou que, entre 1.282 adultos estudados (com 2.666 espécimes positivos para micobactérias), 26% deles tinham doença confirmada, 19% doença possível e 55% apenas colonização.

Estudo Coreia do Sul 488 pacientes , 23,6% com doença pulmonar por CMA mostrou curso estável da doença por pelo menos 3 anos sem tratamento medicamentoso.

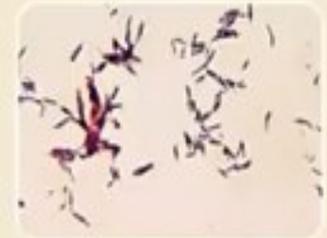
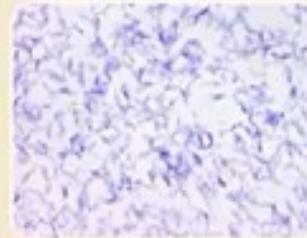
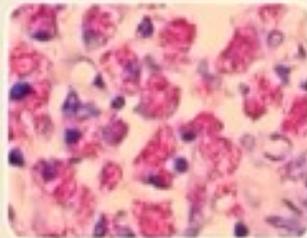
# CONSIDERAÇÕES SOBRE TRATAMENTO

- A decisão de iniciar ou não o tratamento deve se baseada nos potenciais riscos e benefícios, em busca de uma melhor qualidade de vida para o paciente.
- Não existem ensaios clínicos controlados orientando o tratamento de MNT. O nível de evidência é baixo (C ou D), baseado em opiniões de experts e experiências publicadas.
- As MNT não possuem critério de cura validado, podendo ser consideradas incuráveis pelo risco de recidiva.
- Resultados de tratamentos permanecem sub ótimos e variam de acordo com a espécie e subespécie da MNT.
- Importante consultar especialista para diferenciar colonização de doença ativa.
- Pacientes imunocompetentes com suspeita de MNT, sem critérios diagnósticos, bem definidos, devem ser acompanhados até que o diagnóstico seja estabelecido ou excluído (evitar realizar tratamentos empíricos).
- Pacientes imunodeficientes devem ser tratados, mesmo sem diagnosticado fechado, pela gravidade, porém buscar sempre a identificação da espécie.

# CONSIDERAÇÕES SOBRE TRATAMENTO



# MNT MAIS PREVALENTES EM NOSSO MEIO



*M*

*kansasii*

22,8%

*M*

*avium*

22,4%

*M*

*abscessus*

12,4%

*M*

*fortuitum*

3,7%

*M*

*chelonae*

0,6%

Fonte: SITETB (2013-2019) casos novos de MNT pulmonar

# TRATAMENTO PARA M. KANSASII

<b>Apresentação da doença</b>	<b>Tratamento recomendado</b>	<b>Tempo de tratamento</b>
Sem complicações, R sensível	<b>R H E</b>	<b>12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses, quando houver impossibilidade de coleta de escarro</b>
Sem complicações, R resistente	<b>H E Cla</b>	
Sem complicações, sem TS	<b>R H E Cla</b>	
Formas graves e cavitárias	<b>Am R H E Cla</b>	

**Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: Azitromicina, Estreptomicina, Moxifloxacino/Levofloxacino/Ciprofloxacino e Sulfametoxazol/TMP.**

# TRATAMENTO RECOMENDADO PARA CMA

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
Sem complicações	<b>R(H) E Cla</b>	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses, quando houver impossibilidade de coleta de escarro
Formas graves e cavitárias	<b>Am R(H) E Cla</b>	

**Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: Clofazimina, Linezolida e Moxifloxacino.**

# TRATAMENTO RECOMENDADO PARA M. ABSCESSUS

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
<b>Todas as apresentações</b>	<b>Fase intensiva: Am Tgc Imp Cla Cfz</b>	Entre 1 a 3 meses, dependendo da evolução clínica.
	<b>Fase de manutenção: Am<sup>i</sup> Cla Cfz Mfx</b>	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

**Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: Clofazimina, Linezolida e Moxifloxacino.**

# CONSIDERAÇÕES SOBRETREATAMENTO

Para espécies de MNT de menor prevalência, considerar como base de tratamento para MCL (CMA), e para MCR (*M abscessus*).

Doença sugestiva de MNT, principalmente em imunodeprimidos e doença disseminada: Esquema Básico + Claritromicina.

Pessoas com mais de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de Amicacina.

# ACOMPANHAMENTO DE TRATAMENTO

**Clínico:** consultas mensais para estimular a adesão, verificar a tolerabilidade aos medicamentos e monitorar a resposta clínica.

**Laboratorial:** baciloscopias mensais; culturas mensais até a conversão, depois, trimestrais; provas de função hepática e renal, além de outras, de forma individualizada.

**Radiológico:** radiografia semestral; tomografia inicial e final, se evolução favorável ou a critério clínico.

**Após a interrupção do tratamento:** semestralmente, por dois anos.



OBRIGADA!