



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COMUNITÁRIA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM MICOBACTÉRIAS  
NÃO TUBERCULOSAS ISOLADAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO  
CEARÁ**

**FORTALEZA**

**2018**

MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM MICOBACTÉRIAS NÃO  
TUBERCULOSAS ISOLADAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Universidade Federal do Ceará, como parte do requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Terezinha do Menino  
Jesus Silva Leitão

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

M871p Mota, Matheus Alves de Lima.  
Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com micobactérias não tuberculosas isoladas em um hospital de referência do Ceará / Matheus Alves de Lima Mota. – 2018.  
87 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2018.  
Orientação: Prof. Dr. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.

1. Micobactérias Não Tuberculosas. 2. Micobacterioses. 3. Epidemiologia. 4. Mortalidade. I. Título.  
CDD 610

---

MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM MICOBACTÉRIAS NÃO  
TUBERCULOSAS ISOLADAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Universidade Federal do Ceará, como parte do requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: 29/08/2018

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão  
(Orientadora)

---

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto  
(UFC)

---

Prof. Dr. Luciano Lima Correia  
(UFC)

---

Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno  
(UNICHRISTUS)

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de realizar este mestrado acadêmico, superando as dificuldades ao longo desses dois anos e meio. Em muitos momentos da caminhada, recorri a Ele para conseguir seguir em frente.

À minha avó, D. Inah, pela participação na minha formação, pelas orações diárias e pelo carinho e cuidado ofertados a mim e minha família.

Aos meus pais, Leonardo e Tânia, pelo incentivo à educação, desde os meus primeiros anos, por nunca terem deixado faltar nada essencial em casa, no colégio e na faculdade, até concluir a graduação, e por terem me ensinado a ser um cidadão e construir uma família. Vocês são vencedores por terem, apesar das dificuldades, criado bem três filhos.

Aos meus irmãos, Felipe e Vanessa, pela amizade sincera e eterna, pelo amor compartilhado ao longo desta trajetória. Amo vocês! Aos meus cunhados, Ludmila e Vitor, os quais considero como irmãos também, pelo carinho nestes anos.

Às minhas queridas sobrinhas, Maria Alice e Bárbara, pelas quais tenho um amor imenso e que só aumenta!

À minha sogra, Raimundinha, a quem considero uma segunda mãe, pela ajuda fundamental, principalmente após o nascimento do Dante, para que eu pudesse concluir esta dissertação.

À minha amada esposa, melhor amiga e principal alicerce, Natalia, que me deu o melhor presente que poderia imaginar, nosso filho, Dante. Em vários momentos de dificuldade, seu apoio foi fundamental. Você foi ouvinte e conselheira, sua presença tornou este trabalho mais fácil e sou muito grato por poder compartilhar esta vitória com você.

Ao meu filho, Dante, nascido neste ano, mudando minha vida para melhor, pela compreensão nos momentos que precisei me distanciar. Jamais imaginei sentir um amor tão grande por alguém! Nos percalços da caminhada, lembrei de você e tive o melhor estímulo para continuar. Espero poder sempre ser exemplo na sua vida.

À professora Lara Távora, pelo exemplo que é como profissional, pelo cuidado com minha formação desde a graduação, passando pela residência médica, e pelo encorajamento ao mestrado e à docência.

Aos funcionários do Hospital São José de Doenças Infecciosas, especialmente àqueles do Centro de Estudos, Laboratório de Microbiologia e Serviço de Arquivo Médico e Estatística, pela receptividade e contribuição no desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço principalmente à Nilde do Centro de Estudos pelo suporte na etapa de submissão ao Comitê

de Ética e ao Dr. Jacó do Laboratório de Microbiologia pela contribuição na seleção dos pacientes, bem como na metodologia.

Aos funcionários do LACEN-CE, em especial à Dra. Creuza do Laboratório de Micobactérias, por ter sido uma das influenciadoras na escolha do tema deste trabalho, sempre com bastante entusiasmo.

Aos funcionários e a todos que fazem o Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da UFC, pela dedicação e pelos serviços prestados a nós, alunos do mestrado.

Aos colegas do Mestrado em Saúde Pública da UFC, pelas disciplinas cursadas, pelos trabalhos em equipe, pelas bancas assistidas, enfim, por todos os momentos vividos, que foram de crescimento e aprendizagem.

Aos professores do Mestrado em Saúde Pública da UFC, pelos ensinamentos ao longo destes dois anos e meio.

À Universidade Federal do Ceará, por disponibilizar condições para realização e conclusão deste mestrado, pós-graduação de alta qualidade e bem-conceituada no cenário nacional.

Aos professores Roberto da Justa, Lisandra Serra e Luciano Pamplona, pela disponibilidade e contribuições fornecidas na etapa de qualificação desta dissertação. Sem as considerações e sugestões fornecidas, talvez não tivesse conseguido chegar aos presentes resultados.

Aos acadêmicos de Medicina da UFC, Raabe, Sandriela, Gerardo, Lílian, Lillyan e David, pelo auxílio fundamental na revisão de prontuários e coleta de dados.

À professora Rosa Salani Mota, por ter se prontificado a colaborar, apesar de tantas outras atribuições, contribuindo na descrição dos dados e nas análises estatísticas, enriquecendo as conclusões deste trabalho.

Um agradecimento especial à minha orientadora, professora Terezinha do Menino Jesus, a qual tenho enorme admiração desde a residência médica e com quem espero poder continuar realizando novas pesquisas. Agradeço demais pela confiança e paciência, pelos conselhos e ensinamentos, e por ser exemplo de médica, professora e pesquisadora.

Por último, não poderia deixar de registrar minha gratidão aos pacientes, sem os quais nada disso seria possível. Que os resultados e conclusões deste estudo possam aliviar o sofrimento causados pelas doenças.

“Eu sou de uma terra que o povo padece  
Mas não esmorece e procura vencer.  
Da terra querida, que a linda cabocla  
De riso na boca zomba no sofrer  
Não nego meu sangue, não nego meu nome  
Olho para a fome, pergunto o que há?  
Eu sou brasileiro, filho do Nordeste,  
Sou cabra da Peste, sou do Ceará.”

**Patativa do Assaré**

## RESUMO

Após desenvolvimento de métodos microbiológicos, tornou-se mais clara a importância das micobactérias não tuberculosas (MNT) para os seres humanos. Embora inócuas para a maioria, a cada ano vem aumentando a quantidade de pessoas com infecção por MNT. O objetivo deste trabalho foi investigar aspectos clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e identificar fatores associados com óbito de pacientes com isolamento de MNT em Hospital de referência do Ceará, no Nordeste Brasileiro. Trata-se de estudo observacional, transversal, com dados oriundos de revisão de prontuários referentes ao período de janeiro de 2005 a dezembro de 2016. Foram estudados 69 pacientes, utilizando cálculos de proporções e medidas de tendência central (proporções, média e mediana) e dispersão (desvio-padrão) na parte descritiva. Na analítica, utilizou-se o teste de *Mann-Whitney* para a comparação de médias entre variáveis independentes, e o teste exato de *Fisher* para avaliar as associações entre variáveis categóricas. Houve predominância do sexo masculino (73,9%) e a idade média foi de  $38,58 \pm 14,03$  anos. A maioria dos pacientes era procedente da região metropolitana da capital, Fortaleza (76,5%). As principais formas clínicas descritas foram: pulmonar (60,9%) e disseminada (27,5%). Dentre as MNT identificadas, as principais foram *M. avium* (24,6%) e *M. fortuitum* (10,1%). Os sintomas mais descritos foram tosse (84,1%), febre (81,2%), perda de peso (71%) e dispnéia (50,7%). Cinquenta e dois (75,4%) pacientes tinham imunossupressão, sendo: 48 (69,6%) com HIV/aids; três (4,4%) com Diabetes Mellitus; e um (1,5%) com neoplasia. Foram tratados 25 (36,2%) pacientes, com tempo médio de  $16,75 \pm 15,51$  meses. A mortalidade foi de 24,6%, e os fatores de risco para óbito encontrados por análise bivariada foram: procedência de fora da região metropolitana de Fortaleza; perda ponderal; infecção por HIV; anemia; hiperbilirrubinemia; aumento de transaminase glutâmico-oxalacética, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica; e função renal alterada. Dentre os pacientes com HIV/aids, além das já citadas, as principais alterações relacionadas a óbito foram: menores contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+; menor percentual de linfócitos T CD4+; e relação baixa de linfócitos T CD4+/CD8+. Os profissionais de saúde devem estar alerta aos pacientes com alguma destas condições associadas à infecção por MNT.

**Palavras-chave:** Micobactérias Não Tuberculosas. Micobacterioses. Epidemiologia. Mortalidade.

## ABSTRACT

After the development of microbiological methods, the role of these pathogens for humans being was better determined. Although innocuous for most, every year has increased the number of people with NTM infection. The goal of this study was to investigate clinical, laboratorial, epidemiological aspects and to identify risk factors associated with death of patients with NTM isolation at a reference hospital in Ceará, Northeast Brazil. It is an observational, cross-section study, with data obtained from a review of medical records for the period of January 2005 to December 2016. A total of 69 patients were described using measures of central tendency (proportions, mean and median) and dispersion (standard deviation). In the analysis, the Mann-Whitney test was used to compare means between independent variables, and Fisher's exact test to evaluate associations between categorical variables. There was a predominance of males (73.9%) and the mean age was  $38.58 \pm 14.03$  years. The majority of the patients came from the capital's metropolitan region, Fortaleza (76.5%), and 46.7% were at risk of NTM infection. The main clinical forms described were: pulmonary (60.9%) and disseminated (27.5%). The most frequently NTMs identified were *M. avium* (24.6%) and *M. fortuitum* (10.1%), and the symptoms were: cough (84.1%), fever (81.2%), weight loss (71%) and dyspnea (50.7%). Fifty-two (75.4%) patients had immunosuppression: 48 (69.6%) with HIV; three (4.4%) with Diabetes Mellitus; and one (1.5%) with neoplasia. Twenty-five (36.2%) patients were treated in a mean time of  $16.75 \pm 15.51$  months. The mortality was 24.6%, and the risk factors for deaths identified by bivariate analysis were: origin from outside the metropolitan region of Fortaleza; weight loss; HIV infection; anemia; hyperbilirubinemia; increased serum glutamic-oxaloacetic transaminase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase; and impaired renal function. Among the patients with HIV, in addition to those already mentioned, the main changes related to death were: lower counts of CD4+ and CD8+ T lymphocytes; lower percentage of CD4+ T lymphocytes; and low CD4+ / CD8+ T lymphocytes ratio. Health professionals should be alert to patients with any of these conditions associated with NTM infection.

**Key words:** Non-tuberculous mycobacteria. Mycobacterioses. Epidemiology. Mortality.

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Classificação das MNT de acordo com a produção de pigmento e o tempo de crescimento.....	17
<b>Quadro 2</b> – Diferenças fenotípicas entre o CMTB e as MNT.....	28
<b>Quadro 3</b> – Critérios diagnósticos de infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas da <i>American Thoracic Society</i> , de 2007. ....	33

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura da parede das micobactérias .....	25
<b>Figura 2</b> – Esfregaço de cultura de <i>M. tuberculosis</i> com presença de fator corda .....	27
<b>Figura 3</b> – Esfregaço de cultura de MNT .....	28
<b>Figura 4</b> - Sequência para identificação de micobactérias a partir de uma cultura .....	30

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Número de pacientes com isolamento de MNT x Ano de diagnóstico. Hospital São José, Ceará, 2005 2016.....	48
---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características sociodemográficas dos pacientes com isolamento de MNT. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016.....	48
<b>Tabela 2</b> – Espécies identificadas, forma clínica e condições clínicas associadas nos pacientes com isolamento de MNT. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016. ....	50
<b>Tabela 3</b> – Principais sintomas descritos nos pacientes com isolamento de MNT. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016. ....	50
<b>Tabela 4</b> – Características sociodemográficas, clínicas e radiológicas dos pacientes com isolamento de MNT com relação ao óbito. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016. ....	53
<b>Tabela 5</b> – Exames laboratoriais dos pacientes com isolamento de MNT com relação ao óbito. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016. ....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALP	<i>Alkaline phosphatase</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV	Carga viral
CMA	Complexo <i>Mycobacterium abscessus</i>
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
CMTB	Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FA	Fosfatase alcalina
Hb	Hemoglobina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas
IFN	Interferon
GGT	Gama glutamil transferase
IL	Interleucina
LACEN-CE	Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará
LBA	Lavado broncoalveolar
LDH	Desidrogenase láctica ( <i>lactate dehydrogenase</i> )
LJ	Lowenstein-Jensen
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>
MALDI-TOF	<i>Matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry</i>
MCL	Micobactérias de Crescimento Lento
MCR	Micobactérias de Crescimento Rápido
MNT	Micobactérias Não Tuberculosas
NTM	<i>Nontuberculous Mycobacteria</i>
NTM-NET	<i>Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>

PNB	Ácido p-nitrobenzóico
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/aids
PRA-hsp65	<i>Polimerase Chain Reaction – Restriction Analysis of the gene hsp65</i>
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SBCT	Sociedade Britânica de Cirurgia Torácica
SISLAB	Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública
SGOT	<i>Serum glutamic-oxaloacetic transaminase</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	Tempo de atividade de protrombina
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
UFC	Universidade Federal do Ceará

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1 Etiologia</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2 Classificação</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3 Epidemiologia</b> .....	<b>17</b>
<i>1.3.1 Dados do Brasil</i> .....	<i>18</i>
<i>1.3.2 Dados dos outros países</i> .....	<i>23</i>
<b>1.4 Microbiologia e Método de Identificação</b> .....	<b>25</b>
<b>1.5 Patogênese</b> .....	<b>30</b>
<b>1.6 Manifestações clínicas</b> .....	<b>31</b>
<b>1.7 Diagnóstico</b> .....	<b>32</b>
<b>1.8 Prognóstico e Mortalidade</b> .....	<b>34</b>
<b>1.9 Tratamento</b> .....	<b>34</b>
<i>1.9.1 Micobactérias de crescimento rápido</i> .....	<i>34</i>
<i>1.9.1.1 M. abscessus</i> .....	<i>35</i>
<i>1.9.1.2 M. fortuitum</i> .....	<i>35</i>
<i>1.9.2 Micobactérias de crescimento lento</i> .....	<i>35</i>
<i>1.9.2.1 Mycobacterium avium complex</i> .....	<i>35</i>
<i>1.9.2.2 M. kansasii</i> .....	<i>36</i>
<i>1.9.2.3 Outras micobactérias de crescimento lento (M. simiae, M. szulgai, M. xenopi, M. malmoeense)</i> .....	<i>36</i>
<b>1.10 Prevenção</b> .....	<b>37</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>38</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>40</b>
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>40</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>40</b>
<b>4 MÉTODOS</b> .....	<b>41</b>
<b>4.1 Desenho do estudo</b> .....	<b>41</b>
<b>4.2 Local do estudo</b> .....	<b>41</b>
<b>4.3 População do estudo</b> .....	<b>41</b>
<i>4.3.1 Critérios de inclusão</i> .....	<i>41</i>
<i>4.3.2 Critérios de exclusão</i> .....	<i>42</i>
<b>4.4 Coleta dos Dados</b> .....	<b>42</b>

4.5 Variáveis.....	42
4.6 Análise de dados .....	43
4.7 Aspectos éticos .....	43
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>44</b>
5.1 Introdução .....	44
5.2 Metodologia.....	45
5.2.1 Desenho e local do estudo .....	45
5.2.2 Coleta dos dados. ....	45
5.2.3 Critérios de inclusão e variáveis analisadas .....	46
5.2.4 Definições.....	46
5.2.5 Análise estatística .....	47
5.2.6 Considerações éticas.....	47
5.3 Resultados .....	47
5.3.1 Descrição geral .....	47
5.3.2 Análise dos óbitos .....	51
5.4 Discussão .....	54
5.5 Conclusão .....	58
5.6 Agradecimentos .....	58
5.7 Conflito de Interesse.....	58
5.8 Suporte Financeiro .....	58
5.9 Referências .....	59
5.10 Complementação ao artigo .....	62
<b>6 LIMITAÇÕES .....</b>	<b>63</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>64</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE A – RESUMO DOS ESTUDOS BRASILEIROS SOBRE MNT .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....</b>	<b>83</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Etiologia

O gênero *Mycobacterium* pertence à família *Mycobacteriaceae* e está na subordem *Corynebacterineae*, incluída na ordem *Actinomycetales*, da subclasse *Actinobacteridae*, da classe e do filo *Actinobacteria*. Para uma espécie ser incluída no gênero, é necessário: presença de ácidos micólicos na parede celular, álcool-ácido resistência dos bacilos e conteúdo de guanina e citosina no ácido desoxirribonucleico (DNA) entre 58 e 70% (RASTOGI; LEGRAND; SOLA, 2001).

O gênero é composto por 197 espécies e 14 subespécies (PARTE, 2018) e divide-se em: complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), que inclui *M. bovis*, *M. bovis-BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. canettii* e *M. pinnipedii*; *M. leprae*; e Micobactérias Não Tuberculosas (MNT). Estas últimas apresentam diferentes características fenotípicas, genéticas e patogênicas (BRASIL, 2008).

## 1.2 Classificação

As micobactérias podem ser divididas quanto sua capacidade de causar doença no homem, em:

- a) patógenos obrigatórios, como: *M. leprae*, *M. tuberculosis*, *M. marinum*, e *M. ulcerans*;
- b) patógenos facultativos ou oportunistas, como: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*, e *M. kansasii*; e
- c) bacilos comensais ou saprofíticos, como: *M. smegmatis*, *M. vanbaalenii*, e *M. thermoresistibile* (RAHMAN et al., 2014).

As MNT são classificadas de acordo com tempo de crescimento em meios de culturas: as que crescem após sete dias são classificadas como micobactérias de crescimento lento (MCL) e as que crescem em até sete dias, micobactérias de crescimento rápido (MCR) (GRIFFITH et al., 2007). *M. fortuitum*, *M. abscessus* e *M. chelonae* são exemplos de MCR, enquanto *M. avium complex* (MAC), *M. kansasii* e *M. szulgai* são MCL. Existe ainda as micobactérias de crescimento intermediário, que requerem 7 a 10 dias para resultado, representadas pelo *M. marinum* e *M. gordonae* (BROWN-ELLIOTT; JR., 2015).

Podem ainda ser divididas de acordo com a produção de pigmentação em: acromógenas (não apresentam pigmentação), fotocromógenas (adquirem pigmentação quando expostas à luz) e escotocromógenas (produzem pigmentação mesmo quando crescem na ausência de luz). O quadro 1 descreve a primeira classificação das MNT, proposta por Runyon (RUNYON, 1959).

**Quadro 1** - Classificação das MNT de acordo com a produção de pigmento e o tempo de crescimento.

Grupos	Pigmentação	Tempo de crescimento	Exemplos
I	Fotocromógenas	Lento	<i>M. kansasii</i> ; <i>M. marinum</i>
II	Escotocromógenas	Lento	<i>M. gordonae</i> ; <i>M. szulgai</i>
III	Acromógenas	Lento	<i>M. avium</i> ; <i>M. terrae</i>
IV	Produtoras ou não de pigmento	Rápido	<i>M. fortuitum</i> ; <i>M. chelonae</i>

**Fonte:** RUNYON, 1959.

Embora atualmente esteja em desuso, esta classificação permitiu por muitos anos que o processo de identificação das micobactérias fosse acelerado, resultando em uma caracterização mais clara das doenças e síndromes associadas a estes microrganismos. Com o advento das técnicas moleculares e bioquímicas, esta classificação ficou ainda mais obsoleta, entretanto a diferenciação entre MCL e MCR ainda é útil para a maioria dos micobacteriologistas (FORBES et al., 2018).

### 1.3 Epidemiologia

As MNT são ubíquas no meio ambiente, com registros de isolamento em água, solo, animais, leite e alimentos (FALKINHAM, 2002, 2016; KLANICOVA-ZALEWSKA; SLANA, 2014). Água de torneira é o principal reservatório para a maioria das MNT patogênicas e por isso tem recebido interesse crescente na saúde pública, e as espécies

descritas nesta fonte incluem *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae* e MAC (GORDIN; JR., 2015). Há ainda formação de biofilmes, inclusive em encanamentos para distribuição de água (FALKINHAM, 2002).

Podem habitar superfície corporal e secreções humanas, como as do aparelho respiratório ou trato gastrointestinal, sem causar doença, considerados em decorrência disso, contaminantes ou colonizadores em sua maioria, até a segunda metade do século XX. Com o desenvolvimento de métodos microbiológicos, a importância destas bactérias como patógenos para os seres humanos tornou-se mais clara (GRIFFITH et al., 2007).

No Brasil, o isolamento e a descrição de *M. fortuitum* por Cruz, em 1938, em secreção de abscesso após injeção intramuscular de vitaminas, foi um marco para o estudo das MNT (CRUZ, 1938). Desde então, pesquisas vêm sendo realizadas no Brasil, analisando a prevalência de isolados de MNT em culturas de diversos espécimes clínicos, com ou sem doença associada.

Apesar disso, há grande escassez de registros oficiais que permitam estimar a real prevalência das infecções por MNT no país (BRASIL, 2008), o que pode ser explicado pela pouca importância dada de maneira geral a estas micobactérias, talvez pelo fato de, em geral, não haver transmissão de pessoa a pessoa, e principalmente, por não serem de notificação compulsória, exceto em casos de infecção após procedimentos cirúrgicos.

### ***1.3.1 Dados do Brasil***

Foram realizados estudos em diversos estados brasileiros, sendo a maioria na região Sudeste. No Rio de Janeiro, foram analisados dados obtidos a partir de identificação de MNT em laboratório de referência nacional no período de 1994 a 1999; em 590 amostras, foi observada preponderância de MAC (44,4%), seguido de *M. kansasii* (13,7%) e *M. fortuitum* (10,8%). Houve maior participação das regiões Sudeste e Sul, com 57,6% do total de casos, seguidas por Centro-Oeste, Nordeste e Norte, com 17,9%, 16,4% e 8,12%, respectivamente. Foram estudados 431 pacientes, dos quais, 106 (24,6%) foram considerados casos de infecção, sendo a forma pulmonar, a mais comum (60,3%). Havia informação quanto à coinfeção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) apenas em 40% dos casos; eram coinfectados 15/64 (23,4%) dos pacientes com doença pulmonar e 27/42 (64,3%) dos que tinham outras formas clínicas (BARRETO; CAMPOS, 2000).

Outra pesquisa avaliou dados de pacientes encaminhados com diagnóstico de infecção pulmonar por MNT durante o período de 1993 a 2011, e que tinham pelo menos uma cultura positiva de amostra respiratória. Foram incluídos 174 pacientes, sendo 108 (62,1%) do sexo masculino, com idade média de 55 anos. Noventa e cinco (62,1%) pacientes informaram tabagismo atual ou prévio, entretanto não foi possível obter esta informação de 21 pacientes. Na amostra, 21,8% dos pacientes tinham bronquiectasias, 20,7% doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 9,8%, HIV. As MNT mais frequentes foram *M. kansasii* (33,9%); MAC (30,4%); *M. abscessus* (13,2%); e *M. fortuitum* (8%). Em 14 amostras de MNT (8%) não foram identificadas as espécies. Cento e um (58%) pacientes foram submetidos a tratamento prévio para tuberculose (TB). Os critérios para infecção pulmonar da *American Thoracic Society* (ATS) foram preenchidos em 127 (72,9%) casos (DE MELLO et al., 2013).

Em São Paulo, vários estudos foram realizados. Autores avaliaram 1.892 cepas de MNT, obtidas de diversos materiais biológicos estéreis ou não, isoladas de 1.248 pacientes atendidos em diversas regiões do estado. Novecentas e cinquenta pessoas (76,1%) eram do sexo masculino. Apenas 65,8% dos pacientes tinham dados sobre associação com HIV, sendo 744 (59,6%) coinfectados e 77 (6,2%), não. As principais espécies encontradas foram: MAC (64,9%), *M. kansasii* (12,2%), *M. gordonae* (10,2%) e *M. fortuitum* (3,9%). As frequências de MAC (73,7%) e *M. kansasii*, (49%) foram maiores em pacientes com HIV. Em relação ao sítio de isolamento: 600 (48%) tiveram origem pulmonar; 366 (29,3%), disseminada; e 197 (15,8%), extrapulmonar. O isolamento de MAC foi mais comum na forma disseminada (44,2%), e do *M. kansasii* na forma pulmonar (83%) (UEKI et al., 2005).

Análise de registros laboratoriais de amostras respiratórias de indivíduos com suspeita de TB, entre 2000 e 2005, evidenciou 194 cepas de MNT de 125 indivíduos, sendo a maioria do sexo masculino (75,2%) e com idade variando entre 18 e 75 anos. Houve identificação das espécies em 142 cepas (76,2%), sendo as principais: *M. kansasii* (33,6%), MAC (17%) e *M. fortuitum* (13,4%). Deste grupo, 41,6% tinham infecção por HIV. Cento e um (80,8%) indivíduos não tiveram confirmação do diagnóstico de infecção por MNT, segundo os critérios da ATS (ZAMARIOLI et al., 2008).

Foram avaliados dados de um laboratório de referência entre 1996 e 2005, incluindo uma ou mais amostras, estéreis ou não, por paciente. A partir de 1.300 culturas de micobactérias disponíveis, foram estudadas 317 (24,4%) que eram de MNT. As espécies mais frequentes foram: MAC (57,4%); *M. gordonae* (10,4%); *M. fortuitum* (7,9%); *M. chelonae* (2,5%); *M. terrae* (2,5%); e *M. kansasii* (2,2%). Vinte e nove (9,1%) cepas foram

identificadas com base somente no tempo de crescimento e pigmentação ou não tiveram identificação. No total, 72 (33,3%) pacientes foram classificados com micobacteriose de acordo com os critérios da ATS, sendo a maioria (77,8%) causadas por MAC. Dentre os pacientes com isolamento de MNT em sítios estéreis, houve isolamento de MAC (24 isolados) e *M. fortuitum* (um) em sangue, de MAC (cinco) e *M. fortuitum* (um) em gânglio ou secreção ganglionar, e de *M. fortuitum* (um) em líquido peritoneal (PEDRO et al., 2008).

Ainda em SP, foi conduzido estudo que analisou pacientes atendidos no setor de tisiologia de um hospital terciário, com pelo menos uma amostra de escarro, lavado broncoalveolar (LBA) ou lavado gástrico positiva para MNT, entre 2011 e 2014. Foram realizadas 14.394 culturas para micobactérias, com 590 (4,1%) positivas para MNT e 2.087 (14,5%) positivas para *M. tuberculosis*. Foi possível reconhecer a MNT em 305 (51,7%) amostras, representando 290 pacientes, os quais foram incluídos na pesquisa. Desses, 79 (27,2%) tinham HIV e foram excluídos da análise. Dos 211 pacientes analisados, 61,6% eram homens. Quarenta e nove (23,2%) preencheram os critérios da ATS para infecção por MNT e foram estudados com mais detalhes. As micobactérias mais prevalentes nos casos de infecção foram: MAC (36 casos; 73,4%), *M. abscessus* (seis; 12,2%), *M. gordonae* (três; 6,1%) e *M. fortuitum* (dois; 4,1%). Cinco (10,2%) pacientes foram a óbito, sendo que apenas em três (6,1%) a morte foi atribuída à infecção por MNT. Nestes casos, os resultados das culturas só saíram após o óbito (PUGA et al., 2018).

Pesquisadores investigaram aspectos clínicos e sociodemográficos de pacientes com isolamento de MNT em pelo menos uma amostra de qualquer sítio entre os anos 2000 e 2009. Foram incluídos 135 pacientes, sendo 90 (66,7%) do sexo masculino, e 54 (40%) com mais de 50 anos. Cinquenta e nove (43,7%) eram coinfectados com HIV e 128 (94,8%) fechavam critérios para doença. Apenas 45 (33,3%) baciloscopias foram positivas, a maioria delas realizadas em escarro. As micobactérias identificadas foram: MAC (49 isolados; 36,3%); *M. abscessus/M. massiliense/M. bolletti* (24; 17,8%); *M. fortuitum* (12; 8,9%); *M. gordonae* (oito; 5,9%) e *M. abscessus* (quatro; 3%). Treze (9,6%) pacientes tinham a forma disseminada da infecção, e todos tinham HIV, sendo 11 com isolamento de MAC (PEDRO et al., 2017).

No Nordeste, o número de trabalhos publicados é menor. Na Bahia, foi realizado estudo com 231 pacientes em tratamento para TB multirresistente, no período de 1998 a 2003. Desta população foram isoladas MNT em espécimes biológicos de 19 (8,2%) pacientes, sendo 68,4% do sexo masculino e com média de idade de 48,8 anos. Foram identificadas as espécies: *M. chelonae/M. abscessus* (58%), MAC (16%) e *M. fortuitum* (11%). Apenas um paciente (5%) tinha infecção pelo HIV, do qual foi isolado *M. chelonae/abscessus*. Os critérios diagnósticos da ATS para doença pulmonar por MNT foram observados em 14 pacientes (74%) (MATOS et al., 2004).

Em Pernambuco, foram avaliadas 4.808 amostras de secreção pulmonar de pacientes com suspeita de TB entre 2010 e 2013, que foram enviadas para o laboratório estadual de referência. Destas, foram identificadas 72 amostras com isolamento de MNT, provenientes de 33 pessoas. Vinte e um (63,6%) indivíduos apresentavam critérios para a forma pulmonar de infecção, com as micobactérias: *M. kansasii* (12 casos; 57,1%); *M. abscessus* (quatro; 19%); MAC (dois; 9,5%); *M. fortuitum* (dois; 9,5%); e *M. asiaticum* (um; 4,8%) (LIMA, 2013).

No Ceará, foi feito estudo com os pacientes acompanhados no ambulatório de MNT de hospital de referência em pneumologia, no período de 1998 a 2008, sendo incluídos 59 pacientes com critérios da ATS para infecção pulmonar e pleural. A maioria da população (62,7%) era do sexo masculino, com média de idade de  $50,4 \pm 16,1$  anos. Cinquenta e três (89,8%) pacientes eram provenientes de Fortaleza/CE e região metropolitana. Trinta e dois (54,2%) tinham história prévia de TB, quatro (6,8%) tinham HIV/aids e quatro (6,8%), DPOC. Os principais achados radiológicos foram fibrose (71,2%) e cavitação (45,8%). Foram identificadas as seguintes MNT: 17 (28,5%) *M. abscessus*, 11 (18,6%) *M. lentiflavum*, dez (16,6%) MAC, seis (10,2%) *M. fortuitum*, seis (10,2%) *M. smegmatis* e quatro (6,8%) *M. kansasii* (CASTRO, 2012).

No Pará, foram avaliados dados de amostras respiratórias de 1.580 pacientes atendidos com suspeita de TB, no período entre 1999 e 2010, obtendo 249 amostras com isolamento de MNT provenientes de 128 pacientes. As espécies mais encontradas foram MAC (31,4%), *M. simiae complex* (19,7%) e *M. massiliense* (18,9%). Setenta e três (57,5%) pacientes preencheram os critérios da ATS para infecção (COSTA et al., 2012).

Em outro estudo, pesquisadores analisaram 38 indivíduos com quadro clínico e/ou radiológico compatíveis com infecção pulmonar por micobactéria e nos quais foi isolada MNT em pelo menos uma amostra respiratória entre 2010 e 2011, no Instituto Evandro Chagas. Do total, 29 pacientes preencheram os critérios da ATS, com idade média de  $52,3 \pm$

17,8 anos, e tempo médio entre o sintoma inicial e o diagnóstico de  $7,8 \pm 13,5$  meses. Vinte e um pacientes (72,4%) eram do sexo feminino, e quatro (13,8%) eram coinfectados com HIV. A maioria dos pacientes (72%) era proveniente da área urbana. As comorbidades mais frequentes associadas à doença foram TB prévia (22 pacientes; 72,8%) e bronquiectasia (13; 44,8%). As alterações radiológicas mais encontradas foram: atelectasias (em 12/17 radiografias de tórax; 70,5%), cavidades (7/17; 41,2%) e bronquiectasias (em 12/12 tomografias computadorizadas de tórax; 100%). As principais MNT identificadas nesta população foram: *M. massiliense* (13; 44,8%), MAC (seis, 20,6%) e *M. abscessus* (dois; 6,9%) (COSTA et al., 2013).

Outra pesquisa foi realizada a partir de dados de 43 pacientes atendidos no ambulatório de MNT em hospital de referência, entre 2003 e 2013. Treze (30,2%) pacientes eram homens. A idade média da população era 59,3 anos. Todos os envolvidos tinham diagnóstico de infecção pulmonar, de acordo com os critérios da ATS. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o agente causador: grupo complexo *M. abscessus* (CMA) e grupo MNT, com idades médias de  $62,4 \pm 13,7$  e  $56,2 \pm 14,6$  anos, respectivamente. Dezesete (39,5%) pacientes eram do grupo CMA. MAC foi a espécie mais prevalente dentre as espécies identificadas no grupo MNT (MONTEIRO et al., 2018).

Em Rondônia, foi conduzido estudo no qual foram analisadas 1.812 amostras de secreção respiratória de 1.301 indivíduos com suspeita de TB ou que já estavam em tratamento para a mesma. Foram identificadas 75 culturas positivas para MNT, coletadas de 45 pacientes. Os casos tinham média de idade de 50 anos, e 29 (64,5%) eram homens. As espécies identificadas mais frequentes foram: *M. abscessus* (32%), MAC (17,3%) e *M. fortuitum* (12%). Dezenove (46,7%) pacientes fechavam critérios para infecção pulmonar por MNT (DE LIMA et al., 2013).

Finalmente, no Sul, foi realizado estudo retrospectivo de 100 pacientes atendidos em centro de referência em micobactérias, no Rio Grande do Sul, no período entre 2003 e 2013. A média de idade dos pacientes foi de 54,6 anos. Vinte e quatro (24%) tinham coinfeção com HIV, 23 (23%) tinham bronquiectasia e 17 (17%) tinham DPOC. Oitenta e cinco (85%) pacientes haviam feito tratamento prévio para TB, com base em uma pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) positiva, sem confirmação por cultura. Setenta e quatro (74%) preencheram os critérios da ATS. As MNT identificadas com maior frequência foram: MAC (35%), *M. kansasii* (17%) e *M. abscessus* (15%). Em 26 (26%) dos casos, incluindo 15 casos

coinfetados com HIV, não foi possível identificar a espécie de MNT (CARNEIRO et al., 2018).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou o número de casos de infecções por MCR no Brasil, entre 1998 e 2009, enfatizando a associação desta doença com a exposição a procedimentos invasivos, como cirurgias guiadas por vídeo. Neste período, foram notificados 2.520 casos de infecções após procedimentos cirúrgicos, principalmente por *M. abscessus* (31,3%), *M. abscessus subspecies bolletii* (30,4%), *M. fortuitum* (13,8%) e *M. chelonae* (1,5%). Os casos notificados ocorreram em 23 estados, sendo que aproximadamente 98% dos casos ficaram concentrados em apenas dez: Rio de Janeiro, Espírito Santo, Pará, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás, Mato Grosso, Distrito Federal e Minas Gerais. No Ceará, nove casos (0,4%) foram registrados (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

A despeito do número de notificações, no Brasil, ainda são poucos os casos publicados de infecções por MNT relacionados a procedimentos invasivos. Uma revisão de literatura sobre o tema, baseada em 15 artigos feitos entre 1980 e 2010 mostrou crescente aumento de casos após o ano de 2000, possivelmente relacionado com surtos de infecções por MNT monitorados pela ANVISA (CABRAL; DE ANDRADE, 2011).

### ***1.3.2 Dados dos outros países***

Em 2008, pesquisadores analisaram amostras respiratórias de 20.182 pacientes com isolamentos de MNT, de 62 laboratórios em 30 países distribuídos nos seis continentes. O estudo não cita percentual de coinfetados por HIV. Foram isoladas 91 espécies de MNT, com predominância de MAC (47%) na maioria dos países, seguida por *M. gordonae* (11%), *M. xenopi* (8%), *M. fortuitum* (7%), *M. abscessus* (3%) e *M. kansasii* (4%). MAC foi a MNT mais isolada nas Américas do Norte e do Sul, Austrália e África do Sul (HOEFSLOOT et al., 2013).

Na Espanha, foram avaliados 680 pacientes que tiveram MNT isolada em pelo menos uma amostra respiratória, com idade média de  $60,5 \pm 16,6$  anos, sendo 77,8% do sexo masculino, em um período de 20 anos. Foram consideradas como portadores de doença pulmonar por MNT, 257 (37,8%) pacientes. As MNT mais encontradas nesses casos foram *M. kansasii* (59,2%) e MAC (26,1%) (SANTIN et al., 2018).

Nos Estados Unidos, 9.490 mortes foram atribuídas a infecções por MNT, no período entre 1999 e 2014, correspondendo a uma taxa de 2,3 óbitos por 1.000.000 de pessoas/ano, sem uma tendência temporal significativa. Coinfecção com HIV estava presente em 11% dos óbitos, e a maior mortalidade foi em mulheres brancas de maior idade (VINNARD et al., 2016). Outro estudo corroborou estes achados, identificando fatores de risco para mortalidade: idade de 55 anos ou mais, sexo feminino e raça branca (MIRSAEIDI et al., 2014).

Na Ásia, dois estudos prospectivos recentes foram conduzidos sobre o tema. Na China, pesquisadores investigaram dados clínicos e amostras de escarro coletadas de 1.831 pacientes com suspeita de TB, sem infecção por HIV, entre 2011 e 2013. Foram analisadas 1.953 amostras; destas, 113 foram identificadas como MNT, provenientes de 100 pacientes, sendo as principais espécies: MAC (63%); *M. kansasii* (25%) e *M. abscessus/chelonae* (16%). A idade média foi de  $58,3 \pm 17,1$  anos e 32% dos pacientes eram do sexo feminino. Sessenta e três (63%) pacientes eram provenientes da zona rural. Onze (11%) tinham o critério microbiológico da ATS, três (3%) não tinham critérios clínicos ou radiológicos, indicando provável contaminação ou colonização, e 86 (86%) pacientes tinham critérios clínicos ou radiológicos, embora o número de amostras fosse insuficiente para fechar os critérios microbiológicos. Dezenove (19%) pacientes tinham pesquisas de BAAR negativas em amostras de escarro, mas tiveram cultura positiva para MNT (BI et al., 2015).

Em Singapura, foram estudados 485 pacientes (62% do sexo masculino), com idade média de 70 anos, que tiveram isolamento de MNT em pelo menos uma cultura, que foram admitidos em um hospital entre 2011 e 2012, totalizando 560 isolados. As doenças pulmonares associadas mais comuns foram bronquiectasia (28,7%) e DPOC (14,2%). Tinham coinfecção com HIV, 52 (10,7%) pacientes. As MNT mais frequentes isoladas foram *M. abscessus* (38,4%), *M. fortuitum* (16,6%), MAC (16,3%) e *M. kansasii* (15,4%). A maioria (91%) das culturas positivas foram de amostras respiratórias. História prévia de TB pulmonar foi descrita em 167 (34,4%) pacientes (LIM et al., 2018).

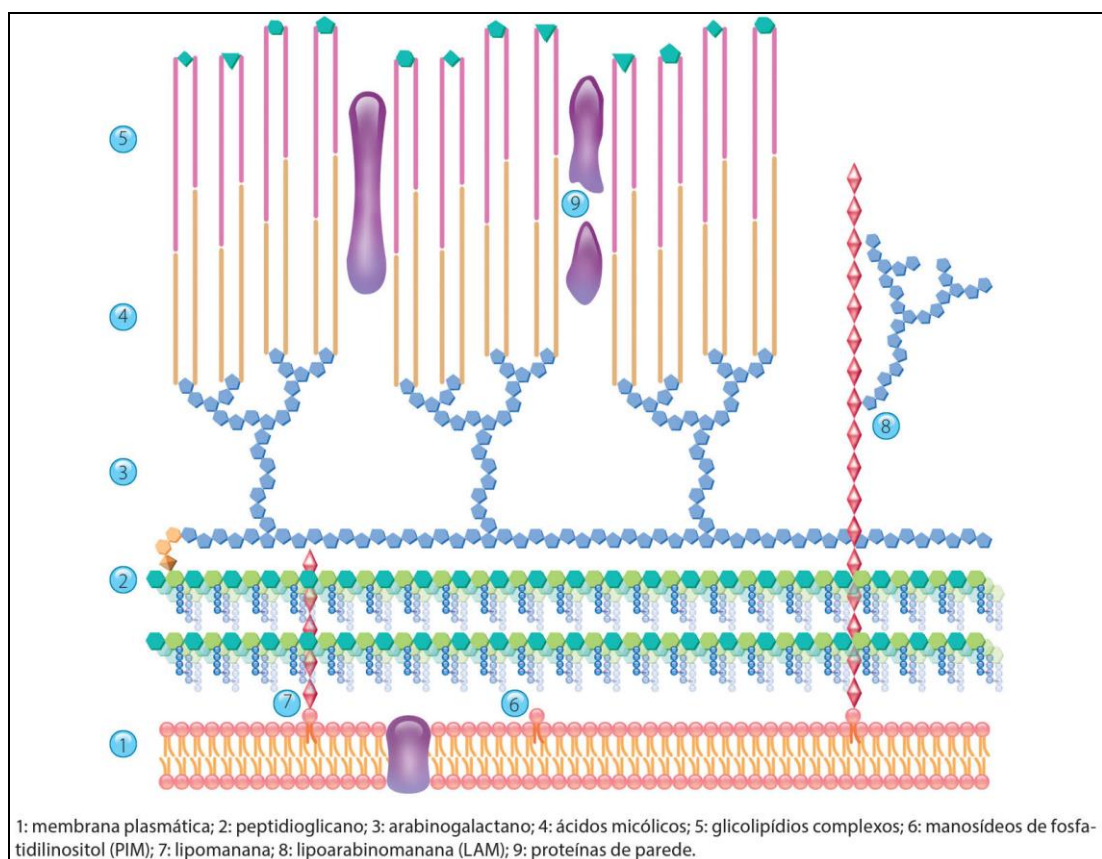
Foi realizada revisão sistemática e metanálise de 37 estudos publicados entre 1940 e 2016 sobre isolados de MNT em espécimes respiratórios de pacientes de países africanos. Foram incluídos 3.319 pacientes, com idade média de 35 anos, sendo 75% do sexo masculino. Quinze estudos envolviam pacientes com HIV/aids. MAC foi responsável por 28% das MNT isoladas, sendo a mais comum nas amostras em 19 estudos. Apenas 962 (28,9%) casos tinham informações suficientes para aplicar os critérios da ATS para infecção por MNT e desses, 266 (27,7%) fechavam critérios para infecção pulmonar. *M. kansasii* foi o responsável por 184

(69,2%) casos de infecção, seguida por *M. scrofulaceum* (13,9%) e MAC (13,5%) (OKOI et al., 2017). Outra revisão sistemática recente corroborou o achado de MAC como grupo mais prevalente na Ásia, África, Américas do Norte e do Sul, Europa e Oceania (ZWEIJPFENNING; INGEN; HOEFSLOOT, 2018).

#### 1.4 Microbiologia e Método de Identificação

As micobactérias são bactérias aeróbias em forma de bastonete que não forma esporos. A parede das micobactérias é rica em lipídios, contribuindo para as características tintoriais e resistência a agentes químicos e físicos (figura 1) e, por esse motivo, são denominados bacilos álcool-ácido resistentes (CARROLL, 2014).

**Figura 1** – Estrutura da parede das micobactérias.



**Fonte:** LEÃO; GRINBAUM, 2015.

A parede celular divide-se em três camadas. A mais interna é constituída pela membrana plasmática e por moléculas de peptideoglicano ligado a arabinogalactano. Os ácidos micólicos

formam ligações éster com o arabinogalactano, constituindo a camada intermediária da parede, que aparece como um halo transparente à microscopia eletrônica. A camada externa é constituída por matriz de fosfolipídios, glicolipídios, sulfolipídios, fenolglicolipídios, dimicolato de trealose e proteínas. A parede é atravessada por moléculas de lipoarabinomanana, ancoradas à membrana plasmática, que têm papel importante na coesão da parede e são antígenos importantes. Acredita-se que tenham função na patogenicidade micobacteriana, inibindo a ativação dos mecanismos microbicidas dos macrófagos e participando da fagocitose por meio de receptores de manose (LEÃO, 2017).

MAC exibe crescimento ótimo a 41°C, produzindo colônias lisas, delicadas e não pigmentadas. São ubíquas no meio ambiente, estando presentes na água, no solo, nos alimentos e animais, como aves. *M. kansasii* é um fotocromógeno que exige meios de cultura complexos para seu crescimento a 37°C. *M. scrofulaceum* é um escotocromógeno ocasionalmente encontrado na água e como saprófita em pneumopatas. *M. fortuitum* é saprófita encontrado no solo e na água, que cresce rapidamente em cultura e não forma pigmentos (CARROLL, 2014).

O diagnóstico diferencial entre a TB e as infecções por MNT é fundamental, pois, apesar de poderem ser clinicamente semelhantes, estas apresentam diferenças na epidemiologia, prognóstico e tratamento. Os laboratórios devem ser capazes de diferenciar espécies do CMTB das MNT ou encaminhar a cultura a um laboratório de referência para realização da identificação da espécie. Um dos aspectos mais importante do processo de isolamento e identificação das micobactérias, é o tempo decorrido entre a coleta da amostra clínica e a emissão do laudo com a espécie identificada, para que esse dado seja utilizado pelo médico em benefício do tratamento do paciente (BRASIL, 2008).

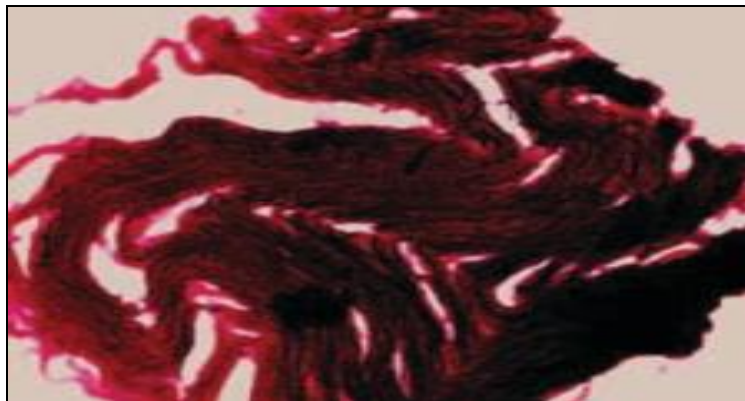
A baciloscopia consiste na pesquisa direta de BAAR em um esfregaço obtido a partir de espécime clínico preparado com metodologia padronizada. Trata-se de exame de execução rápida, fácil e barata, mas com baixa sensibilidade (entre 25 a 65%), sendo necessários entre 5.000 a 10.000 bacilos por mililitros, para se obter um resultado positivo. Entretanto, a sensibilidade pode ser maior a depender do tipo de lesão, da quantidade de amostras e da experiência do microscopista (BRASIL, 2008). É importante ressaltar que o exame isolado é incapaz de diferenciar as MNT do CMTB, podendo acarretar diagnósticos e tratamentos equivocados (GRIFFITH et al., 2007).

Portanto, é preciso realizar a cultura do material coletado, pois esta permite a multiplicação e o isolamento do bacilo, com boa sensibilidade e especificidade para as

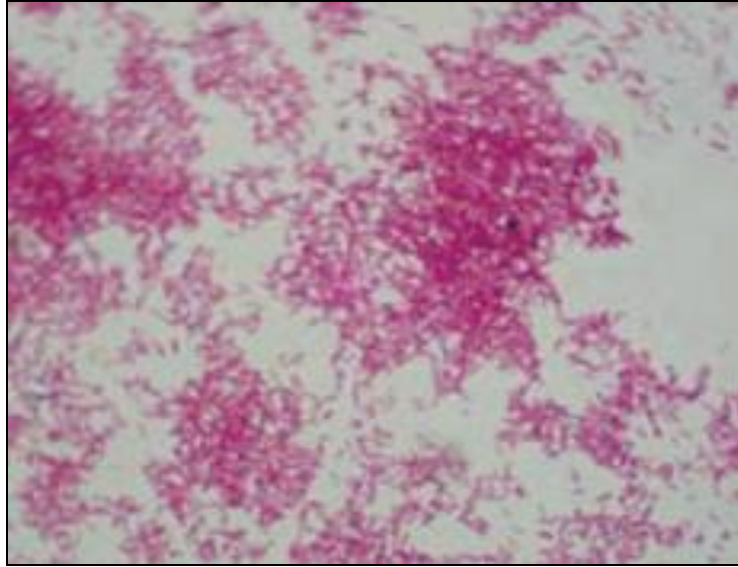
doenças causadas por micobactérias. O limite de detecção de bacilos é de 10 a 100 bacilos cultiváveis por mililitros da amostra. Além disso, a cultura possibilita posterior identificação da espécie isolada, bem como a realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos. A desvantagem do método é o tempo para o resultado, que pode variar de acordo com a espécie de micobactéria (BRASIL, 2008).

A diferenciação entre os bacilos do CMTB e as MNT geralmente inicia-se com a análise microscópica da colônia isolada em meio de cultura para avaliar a formação do fator corda, ou seja, presença de aglomerados lineares com aspecto de corda observados em esfregaços corados pelo método de Ziehl-Neelsen. O CMTB geralmente apresenta o fator corda (figura 2), enquanto a maioria das MNT não (figura 3), exceto espécies como *M. kansasii*, *M. fortuitum* e *M. chelonae* (BRASIL, 2008).

**Figura 2** - Esfregaço de cultura de *M. tuberculosis* com presença de fator corda.



**Fonte:** BRASIL, 2008.

**Figura 3** – Esfregaço de cultura de MNT.

**Fonte:** BRASIL, 2008.

Outra técnica que ajuda na diferenciação entre o *M. tuberculosis* e as MNT é o teste de inibição de crescimento em meio de cultura com ácido p-nitrobenzóico (PNB). O PNB inibe o crescimento do CMTB, ao contrário das MNT, que geralmente conseguem se desenvolver. Algumas espécies de MNT como *M. kansasii*, *M. gastri* e *M. xenopi* podem eventualmente não crescer no meio contendo PNB. Outro método utilizado, o teste da niacina, baseia-se na detecção visual da produção dessa substância pelas bactérias. Embora seja produzida por todas as micobactérias, somente algumas espécies do CMTB, como *M. tuberculosis* e *M. africanum*, e raras espécies de MNT (*M. simiae*, *M. chelonae* e *M. marinum*) produzem quantidades detectáveis por meio deste teste (BRASIL, 2008). Portanto, a separação das espécies do CMTB das MNT pode ser feita por quatro testes fenotípicos a partir do primocultivo (quadro 2).

**Quadro 2** - Diferenças fenotípicas entre o CMTB e as MNT.

	<b>Complexo <i>M. tuberculosis</i></b>	<b>Micobactérias não tuberculosas</b>
<b>Pigmentação</b>	Ausente	Presente ou ausente
<b>Presença Fator corda</b>	Sim	Não
<b>Crescimento em LJ-PNB</b>	Não	Sim
<b>Produção de niacina</b>	Geralmente sim	Geralmente não

**Fonte:** BRASIL, 2008.

Após realização destes testes, é necessária a realização de testes moleculares. A identificação a partir da análise de ácidos micólicos por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) é um método rápido, mas que demanda um alto investimento inicial e não permite diferenciar algumas espécies de MNT, dificultando o uso rotineiro.

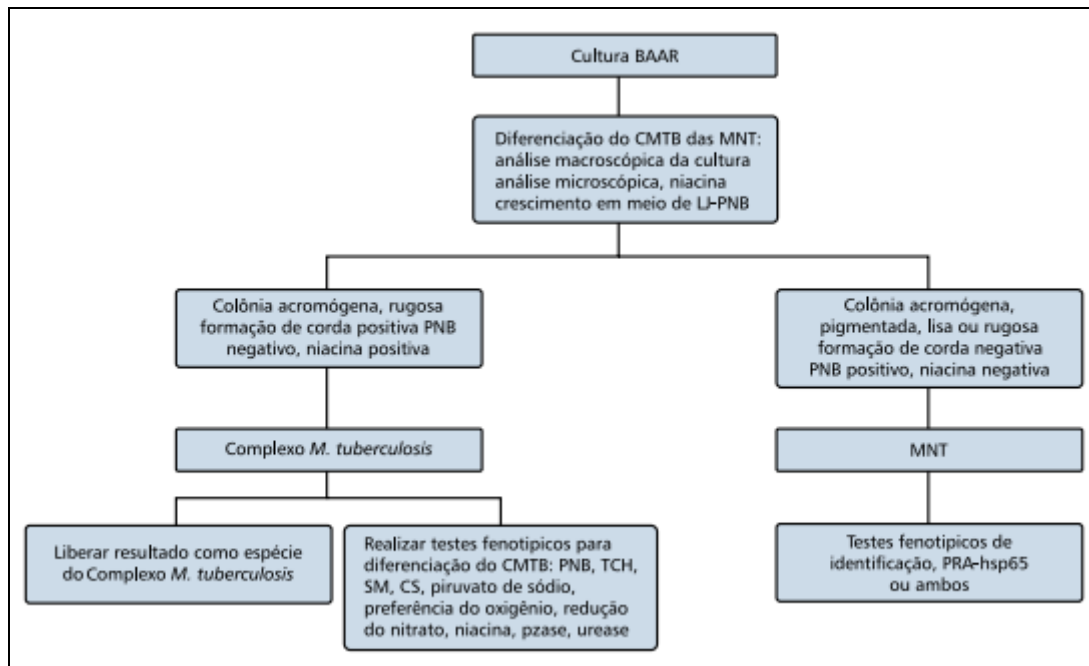
Nas últimas décadas, novas técnicas têm sido utilizadas para diferenciação das espécies, como: sondas de ácido nucleico, análise de polimorfismos de fragmentos de restrição do DNA (como 16S RNA e hsp65), sequenciamento de DNA e espectrometria de massa por MALDI-TOF (do inglês *matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry*) (BROWN-ELLIOTT; WALLACE, 2012; LEÃO; GRINBAUM, 2015).

MALDI-TOF permite a identificação a partir de diferenças em proteínas ribossomais, sendo feito a partir de cultivos e interpretado de acordo com comparações com bancos de dados (LEÃO; GRINBAUM, 2015). A disponibilidade de métodos como estes fez aumentar de modo surpreendente, o número de espécies de MNT (BROWN-ELLIOTT; GRIFFITH; WALLACE, 2002).

O método de PRA-hsp65 (do inglês *Polimerase Chain Reaction – Restriction Analysis of the gene hsp65*), que diferencia a maioria das espécies de MNT, é um dos recomendados no Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias, do Ministério da Saúde. Resumidamente, um fragmento do gene hsp65 é amplificado por PCR e digerido com duas enzimas de restrição, BstE II e Hae III. A determinação da espécie é possível comparando os padrões de restrição com um algoritmo (BRASIL, 2008).

Portanto, para a correta diferenciação entre o CMTB e as MNT, a partir de uma cultura positiva para BAAR, é necessário seguir uma sequência de testes, descritos na figura 4.

**Figura 4** - Sequência para identificação de micobactérias a partir de uma cultura.



Fonte: BRASIL, 2008.

## 1.5 Patogênese

A patogênese das infecções por MNT ainda não está completamente elucidada. Acredita-se que a infecção pulmonar seja adquirida por via inalatória, por aerossóis de superfícies naturais de água ou sistemas de água aquecida (GORDIN; JR., 2015). Outra possibilidade é infecção por ingestão com subsequente aspiração a partir do estômago (THOMSON; ARMSTRONG; LOOKE, 2007). O isolamento de MNT em amostras de leite (BOLAÑOS et al., 2018) leva à especulação de transmissão a partir da ingestão de leite contaminado. A infecção de pele e partes moles provavelmente é originada a partir da inoculação direta.

Além disso, infecções iatrogênicas e nosocomiais têm se tornado mais frequentes. Há descrição de infecção após injeções, vacinas e tatuagem (DE SOUSA et al., 2015), mesoterapia (QUIÑONES et al., 2010), lipoaspiração e lipoescultura, acupuntura, cirurgias de implantes mamários (ROMERO et al., 2017) e oftalmológicas (HSU et al., 2018; KO et al., 2017), entre outros procedimentos (LEÃO; GRINBAUM, 2015). O mecanismo patogênico nestas situações também é inoculação direta.

Alguns fatores podem predispor à infecção por MNT. Os pacientes com infecção por HIV e contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 50/mm<sup>3</sup> são susceptíveis a infecção disseminada, reafirmando a participação destas células na proteção à infecção por micobactérias (ANTUNES et al., 2012; HORSBURGH, 1996). Já em paciente não infectados por HIV, a infecção disseminada por MNT está relacionada com mutações específicas na produção de vias de resposta a Interleucina (IL)-12 e Interferon (IFN)-gama (CASANOVA; ABEL, 2002; DORMAN; HOLLAND, 2000).

Quanto à forma pulmonar, a mesma ocorre mais em indivíduos portadores de pneumopatias como DPOC, bronquiectasia, fibrose cística, pneumoconiose, TB prévia ou proteinose alveolar pulmonar, e em pessoas com dismotilidade esofágica (ANTUNES et al., 2012; GRIFFITH; GIRARD; WALLACE, 1993; OLIVIER et al., 2003a, 2003b).

## 1.6 Manifestações clínicas

Embora sejam inócuas para a maioria dos indivíduos, a cada ano vem aumentando a quantidade de pessoas com infecção por MNT. As apresentações clínicas mais comuns são infecção pulmonar, disseminada, doença de pele e partes moles, e linfadenite (CLAEYS; ROBINSON, 2018). Outras formas possíveis são infecção esquelética (osso, articulação, tendão) e infecções relacionadas a cateter (BROWN-ELLIOTT; JR., 2015).

A doença pulmonar é mais comum em idosos, sendo causada principalmente por MAC e *M. kansasii*. A linfadenite superficial acomete mais a região cervical de crianças, e a maioria é causada por MAC, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense* e *M. haemophilum*. A forma disseminada é mais frequente em pacientes com imunossupressão grave e geralmente é causada por MAC.

O quadro clínico da forma pulmonar crônica é inespecífico, com tosse, expectoração e dispneia. É possível também a presença de febre, astenia, sudorese noturna e emagrecimento, o que torna o diagnóstico diferencial com TB obrigatório. Divide-se em doença cavitária fibronodular, doença nodular bronquiectásica e pneumonite de hipersensibilidade.

A doença cavitária fibronodular é mais comum homens entre 40 e 50 anos, e manifesta-se de forma semelhante à TB, clinicamente, inclusive com hemoptise (incomum nas demais apresentações pulmonares) e radiologicamente. A doença nodular bronquiectásica ocorre preferencialmente em mulheres brancas com mais de 70 anos, sem pneumopatias

prévia. A evolução dos sintomas é mais arrastada, com progressão lenta, durante anos. A pneumonite por hipersensibilidade está associada à exposição a saunas e piscinas aquecidas, tem curso subagudo. Os pacientes apresentam tosse, dispneia e febre, podendo evoluir com insuficiência respiratória (ANTUNES et al., 2012).

A linfadenite é mais comum em crianças, tem evolução insidiosa, geralmente sem sintomas constitucionais. Atinge prioritariamente as cadeias cervicais, submandibulares, submaxilares e pré-auriculares. O envolvimento é geralmente único, indolor, com crescimento progressivo, podendo ocorrer fistulização (ANTUNES et al., 2012; LEÃO; GRINBAUM, 2015). Nos pacientes com aids, pode surgir acometimento linfonodal como manifestação local de doença disseminada, quando associada à síndrome da reconstituição imune, que ocorre geralmente entre uma e 12 semanas após início da terapia antirretroviral. Nesta situação, trata-se de linfadenopatia dolorosa, associada a febre, sem outros sintomas associados (GORDIN; JR., 2015).

As lesões mais comuns na forma cutânea são nódulos, geralmente violáceos, de evolução subaguda, com formação de abscesso, fistulização ou ulceração (LEÃO; GRINBAUM, 2015).

A doença disseminada apresenta-se com febre alta, sudorese noturna, emagrecimento hepatoesplenomegalia e linfonodomegalias (ANTUNES et al., 2012; LEÃO; GRINBAUM, 2015). Geralmente ocorre em pacientes com imunossupressão avançada (portadores de HIV/aids, submetidos a quimioterapia, transplantados, deficiência de IL-12 e IFN-gama e uso de antagonistas do fator de necrose tumoral), podendo haver outros sintomas inespecíficos que dificultam o diagnóstico diferencial. Outros achados associados a esta forma são dor abdominal e diarreia. Nos pacientes com aids, geralmente a contagem de linfócitos T CD4+ está abaixo de 50/mm<sup>3</sup> e é possível haver outras manifestações, de acordo com o órgão acometido (os mais comuns são baço, linfonodo, fígado, intestinos, medula óssea, pulmão, adrenais, estômago e sistema nervoso central) (GORDIN; JR., 2015).

Há ainda descrição de casos de osteomielite, artrite, endocardite, otite, meningite e encefalite. As MNT têm potencial para infectar qualquer órgão (LEÃO; GRINBAUM, 2015).

## **1.7 Diagnóstico**

As micobacterioses exigem muita cautela para seu diagnóstico, pois o isolamento de MNT a partir de espécimes clínicos não estéreis pode significar colonização transitória ou

contaminação. A ATS recomenda que o diagnóstico das formas pulmonares de micobacterioses seja feito com base em critérios bacteriológicos, clínicos e radiológicos (GRIFFITH et al., 2007). São necessários dois critérios clínicos/radiológicos e um microbiológico (quadro 3).

**Quadro3** - Critérios diagnósticos de infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas da ATS, de 2007.

<b>Critérios clínicos/radiológicos</b>
Sintomas pulmonares, opacidades nodulares ou cavitárias na radiografia de tórax, ou uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax mostrando bronquiectasias multifocais com múltiplos nódulos pequenos; e
Exclusão de outros diagnósticos.
<b>Critérios microbiológicos</b>
Resultado de cultura positivo de pelo menos duas amostras de escarro expectoradas separadamente. Se o resultado do escarro inicial for não diagnóstico, considerar repetir pesquisa de BAAR no escarro e culturas; <b>ou</b>
Resultado de cultura positivo de pelo menos um LBA; <b>ou</b>
Biópsia pulmonar, transbrônquica ou não, com achados histopatológicos de micobactérias (inflamação granulomatosa ou BAAR) e cultura positiva para MNT ou biópsia com achados histopatológicos de micobactérias e uma ou mais culturas de escarro ou lavado brônquico positivas para MNT.

**Fonte:** GRIFFITH et al., 2007.

O diagnóstico das demais formas clínicas exige sintomatologia compatível, associada a isolamento da MNT por meio de cultura coletada do sítio acometido, a depender da forma clínica (sangue, medula óssea, linfonodo, pele e partes moles) (GRIFFITH et al., 2007).

Pacientes com suspeita clínica de infecção, mas que não fecham todos os critérios, devem manter acompanhamento até completa definição ou exclusão da doença (LEÃO; GRINBAUM, 2015).

A Sociedade Britânica de Cirurgia Torácica (SBCT) sugere algoritmo para diagnóstico da forma pulmonar: nos casos suspeitos, sem uso de antimicrobiano com ação contra MNT, deve-se coletar três amostras de escarro para pesquisa de BAAR e cultura e realizar TCAR de tórax. Nos casos com alteração compatível com a doença na TCAR, mas que não houve pelo menos dois escarros positivos, deve-se realizar ainda broncoscopia com LBA, que se positiva, fechará diagnóstico (HAWORTH et al., 2017).

## **1.8. Prognóstico e Mortalidade**

Alguns estudos avaliaram mortalidade em pacientes com micobacterioses não tuberculosas. No Brasil, um estudo conduzido em São Paulo mostrou mortalidade de 6,1% (PUGA et al., 2018) e outro realizado no Ceará evidenciou 15,3% (CASTRO, 2012). Na Argentina, foram investigados 108 casos de micobacterioses por MNT no período entre 2004 e 2010, causadas por 16 espécies, principalmente, MAC. A população tinha idade média de 41,6 anos e era predominantemente do sexo masculino (64,8%), e 27,8% eram coinfectados por HIV. A mortalidade foi de 20% (IMPERIALE et al., 2012).

Dois estudos europeus avaliaram mortalidade por infecção pulmonar por MNT; na Alemanha, estudo apontou 22,4%, (DIEL et al., 2017), enquanto na Holanda, a taxa foi de 46,8%. No estudo holandês, apesar de apenas 5% terem coinfeção por HIV, os pacientes tinham idade média de  $62 \pm 14$  anos, o que pode ter contribuído para óbito (GOMMANS et al., 2015). Outros estudos mostraram taxas de mortalidade variáveis: 12% na China (BI et al., 2015), 16,9% em Singapura (LIM et al., 2018) e 9,7% no Irã (NASIRI et al., 2018).

## **1.9 Tratamento**

Diferentemente das infecções por outras micobactérias como *M. tuberculosis* ou *M. leprae*, não há tratamento padrão que sirva para todas as MNT, variando de acordo com a espécie isolada. Além disso, nem sempre a sensibilidade *in vitro* às drogas condiz com a resposta *in vivo* (GRIFFITH et al., 2007).

### ***1.9.1 Micobactérias de crescimento rápido***

### *1.9.1.1 M. abscessus*

Não há tratamento com eficácia comprovada para a forma pulmonar. Esquemas com várias drogas, incluindo claritromicina 1.000 mg por dia podem aliviar sintomas e regredir doença. Pode ser necessário ressecção cirúrgica, combinada aos antimicrobianos (GRIFFITH et al., 2007). A SBCT recomenda em caso de isolado sensível à claritromicina, fazer tratamento em duas fases: inicial por pelo menos um mês com amicacina endovenosa, tigeciclina, e quando tolerado imipenem e macrolídeo; continuação com amicacina nebulizada, macrolídeo, e um a três antimicrobianos (clofazimina, linezolida, minociclina, moxifloxacino ou sulfametoxazol-trimetoprim) a depender da sensibilidade. O tempo deve de no mínimo um ano após cultura negativa (HAWORTH et al., 2017).

Nos casos de forma extrapulmonar, o esquema deve conter macrolídeo e ser guiado de acordo com teste de sensibilidade *in vitro* (GRIFFITH et al., 2007).

### *1.9.1.2 M. fortuitum*

Os isolados são geralmente sensíveis a várias drogas, incluindo quinolonas, sulfonamidas, imipenem, doxiciclina, cefoxitina e aminoglicosídeos. Portanto, o tratamento deve ser feito com pelo menos dois antimicrobianos sensíveis durante pelo menos um ano após cultura de controle negativa (BROWN-ELLIOTT; NASH; WALLACE, 2012; GRIFFITH et al., 2007).

## **1.9.2 Micobactérias de crescimento lento**

### *1.9.2.1 Mycobacterium avium complex*

O uso de pelo menos duas drogas ativas é essencial para evitar surgimento de resistência e garantir cura prolongada (GORDIN; JR., 2015). O esquema varia de acordo com a forma clínica e gravidade do acometimento.

Nos pacientes imunocompetentes com a forma nodular bronquiectásica, é possível fazer três vezes por semana: macrolídeo (claritromicina 1.000 mg ou azitromicina 500 mg), rifampicina 600 mg, e etambutol 25 mg/kg. Caso trata-se de doença fibrocavitária, é recomendável uso diário de: macrolídeo (claritromicina 500-1.000 mg ou azitromicina 250

mg), rifampicina 600 mg ou rifabutina 150-300 mg, e etambutol 15 mg/kg, considerando associar amicacina (endovenosa ou nebulizada) ou estreptomicina três vezes por semana nos primeiros dois a três meses. Em casos severos, o tratamento é semelhante ao da forma cavitária, mas com aminoglicosídeo associado. O tratamento deve ser mantido por no mínimo um ano após ter cultura negativa (GRIFFITH et al., 2007; HAWORTH et al., 2017).

Nos pacientes com aids ou outras causas de imunossupressão acometidos pela forma disseminada, a terapêutica de escolha é macrolídeo (claritromicina 1.000 mg por dia ou azitromicina 600 mg por dia), etambutol (15 mg/kg por dia) e rifabutina (300 mg por dia), até resolução dos sintomas e reconstituição da imunidade celular. Considerar associar outra medicação, como amicacina, estreptomicina, ciprofloxacino, moxifloxacino, levofloxacino ou clofazimina, a depender da gravidade. Nos pacientes com HIV, a duração deve ser de no mínimo um ano e poderá ser suspensa se não houver sinais ou sintomas de infecção e o paciente tiver pelo menos seis meses com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 100/mm<sup>3</sup>. É importante ressaltar o uso da terapia antirretroviral associada para o sucesso do tratamento (BENSON et al., 2003; DALEY, 2017).

Em casos de linfadenite, cuja principal etiologia é MAC, a ressecção cirúrgica é suficiente para a cura em 90% dos casos, podendo ser associado tratamento baseado em macrolídeo em casos de doença extensa ou com resposta inadequada ao tratamento cirúrgico (GRIFFITH et al., 2007).

#### 1.9.2.2 *M. kansasii*

O tratamento da doença pulmonar deve ser feito com isoniazida (300 mg por dia), rifampicina (600 mg por dia), e etambutol (15 mg/kg por dia) e deve ser mantido por no mínimo um ano após ter cultura negativa (GRIFFITH et al., 2007; HAWORTH et al., 2017).

#### 1.9.2.3 *Outras micobactérias de crescimento lento (M. simiae, M. szulgai, M. xenopi, M. malmoense)*

De uma maneira geral, não há tratamento padronizado para doença pulmonar, sendo utilizados tratamentos semelhantes aos de MAC, com macrolídeo, etambutol, rifabutina e eventualmente aminoglicosídeo por pelo menos 12 meses após negativar cultura (BROWN-ELLIOTT; NASH; WALLACE, 2012; GRIFFITH et al., 2007).

A SBCT recomenda rifampicina 600 mg por dia, etambutol 15 mg/kg por dia e macrolídeo (azitromicina 250 mg por dia ou claritromicina 1.000 mg por dia) para infecção pulmonar por *M. malmoense*. Para *M. xenopi*, é recomendado rifampicina 600 mg por dia, etambutol 15 mg/kg por dia, macrolídeo (azitromicina 250 mg por dia ou claritromicina 1.000 mg por dia) e moxifloxacino 400 mg por dia ou isoniazida 300 mg por dia. Em ambos os casos, é recomendada adição de amicacina a depender da gravidade e a duração é de um ano após negatização de culturas (HAWORTH et al., 2017).

### 1.10 Prevenção

A prevenção de infecções MNT relacionadas ao cuidado da saúde exige que feridas cirúrgicas, locais de aplicação de injeção e sítios de inserção de cateteres intravenosos não devem ser expostos à água da torneira ou fluidos derivados da água da torneira. Além disso, endoscópios limpos em água da torneira e espécimes clínicos contaminados com água da torneira ou gelo também não são aceitáveis (GRIFFITH et al., 2007). A aplicação de protocolos de cirurgia segura nos hospitais brasileiros, pode reduzir complicações que são, na maioria das vezes, evitáveis (FERRAZ, 2009; LORENA; DUARTE; PITOMBO, 2009).

Em relação à forma disseminada causada por MAC, para prevenção, é recomendada a profilaxia medicamentosa para os pacientes com infecção por HIV e contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 50/mm<sup>3</sup>. A mesma é feita preferencialmente com azitromicina 1.200 mg por semana ou claritromicina 1.000 mg por dia, podendo ser feita também com rifabutina 300 mg por dia, em caso de impossibilidade de uso de macrolídeo (GRIFFITH et al., 2007). Em relação às formas pulmonares, embora a transmissão pessoa a pessoa não seja relevante para outras MNT, é possível para infecções por *M. abscessus* em pacientes portadores de fibrose cística, devendo ser implementadas medidas para controle de infecção nestes pacientes (HAWORTH et al., 2017).

## 2 JUSTIFICATIVA

O estudo das MNT é de grande relevância em Saúde Pública, pois, nos últimos anos, especialmente após o surgimento da aids, várias espécies vêm sendo reconhecidas como causadoras de doença, gerando morbidade, sofrimento, dor, desconforto, consequências sociais e econômicas, como custos com internação e tratamento.

As micobacterioses são doenças historicamente negligenciadas, sejam estas causadas por CMTB, *M. leprae* ou MNT. No Brasil, são poucos os estudos que permitem avaliar a real prevalência das infecções por MNT, bem como sua morbimortalidade, o que pode ser explicado em parte pelo fato de não serem de notificação compulsória.

Além disso, no Nordeste, a ausência de um serviço regional capaz de identificar e caracterizar as MNT dificulta ainda mais o diagnóstico desta patologia, contribuindo para a carência de informações epidemiológicas, quanto às espécies envolvidas, número de casos e formas clínicas. No Ceará, os espécimes clínicos com isolamento de MNT devem ser encaminhados ao centro de referência, no Rio de Janeiro, para identificação da espécie, retardando o diagnóstico final, podendo gerar graves consequências, desde pneumopatias por sequelas da infecção até óbito, portanto é necessário chamar a atenção da comunidade científica para este tema.

Na literatura, há apenas um trabalho realizado no Ceará sobre o tema. Trata-se de tese de doutorado que avaliou pacientes com infecção pulmonar e pleural por MNT, realizado em hospital distinto do desta pesquisa. A possibilidade de estudar pacientes com outras formas clínicas e de avaliar pacientes coinfectados com HIV, já que o estudo foi conduzido no hospital de referência, contribuem para a relevância do trabalho.

Outro aspecto interessante é que possivelmente uma parte dos pacientes em tratamento para TB, baseado apenas em baciloscopia positiva e achados clínicos e radiológicos, pode, na realidade, ter infecção por MNT.

Desta forma, diante do pequeno número de referências nacionais consistentes e das dificuldades no diagnóstico das MNT no Brasil, sobretudo no Nordeste e no Ceará, justifica-se estudar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com MNT isoladas em Hospital de referência, bem como definir quais são as principais espécies isoladas, sua morbidade e relações com outras doenças, além de verificar a mortalidade associada a esses microrganismos.

Baseado no que foi discutido, acredita-se que as infecções por MNT são um relevante problema de saúde pública, que merece ser estudado, pois envolve uma parcela da população exposta ao risco e tem potencialidade endêmica dependendo da forma clínica. A reflexão acerca do tema pode possibilitar a prevenção de agravos e promoção da saúde, com efetivas medidas de redução e controle das infecções por MNT. Para tal, o primeiro passo para melhor entendimento destas doenças é caracterizar os indivíduos que têm infecção por MNT e os fatores relacionados com mortalidade.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Investigar aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos de pacientes com isolamento de Micobactérias Não Tuberculosas no Hospital de Referência de Doenças Infecciosas do Estado do Ceará no período de 2005 a 2016.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- a) Estudar as características clínicas, radiológicas e laboratoriais das micobacterioses não tuberculosas;
- b) identificar o número de pacientes com isolamentos de micobactérias não tuberculosas por ano de diagnóstico;
- c) descrever as espécies identificadas de micobactérias não tuberculosas;
- d) evidenciar a mortalidade associada às micobacterioses não tuberculosas e os fatores de risco.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de estudo observacional, transversal, no qual foram avaliados aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes com isolamento de MNT no laboratório do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), referência em doenças infecciosas para o Estado, no período de janeiro de 2005 e dezembro de 2016.

### **4.2 Local do estudo**

O estudo foi conduzido no HSJ, localizado na cidade de Fortaleza, Estado do Ceará. Trata-se do hospital de referência em doenças infecciosas do Estado, financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Possui ambulatório específico de micobacterioses e de várias outras patologias, emergência, unidade de terapia intensiva, farmácia ambulatorial, 131 leitos de internamento, unidade de imagem (com tomógrafo desde 2015), centro cirúrgico para pequenos procedimentos, Laboratório de Análises Clínicas e Microbiologia. Uma das unidades de internamento, com 16 leitos, quatro de isolamento respiratório, é preferencial para pacientes com tuberculose. São atendidos em média 30 pacientes por semana no Ambulatório de Micobacterioses, que iniciou suas atividades em 2003, sendo a maioria portadora de tuberculose.

O Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN-CE) é parte integrante do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB), sendo a unidade laboratorial de referência do Estado do Ceará.

### **4.3 População do estudo**

Pacientes com diagnóstico de infecção por ou com isolamento de MNT de ambos os sexos e qualquer idade atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2016.

#### ***4.3.1 Critérios de inclusão***

- a) Pacientes com isolamento de MNT em pelo menos uma amostra, de qualquer material clínico, de ambos os sexos e qualquer idade, atendidos no HSJ.

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

- a) Pacientes identificados com isolamento de MNT cujos prontuários não foram localizados.

#### **4.4 Coleta dos Dados**

Foi realizada busca nos registros do laboratório do HSJ e do LACEN-CE por amostras de pacientes atendidos no HSJ em que foram isoladas MNT, no período do estudo. Em seguida foi feita revisão dos prontuários desses pacientes e preenchido formulário semiestruturado com dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (Apêndice B).

De modo rotineiro, no HSJ, após isolamento de MNT em cultura, a depender do espécime clínico, é necessário o envio de duas amostras para o LACEN-CE para análise e, posteriormente, encaminhamento para laboratório de referência nacional no Rio de Janeiro para identificação da espécie. Quando a MNT é isolada em apenas uma amostra de escarro não é possível o envio, e o resultado é liberado como MNT não identificada. Quando é coletada por LBA ou de algum sítio estéril, apenas um resultado positivo é suficiente para o envio e identificação.

#### **4.5 Variáveis**

Foram analisadas variáveis sociodemográficas (idade, sexo, procedência, situação conjugal, raça, grau de escolaridade, profissão), clínicas [sintomas (descrição e tempo), internação hospitalar, forma clínica, hábitos, doenças pulmonares (DPOC, sequelas de infecções ou neoplasias prévias), outras doenças crônicas, condições imunossupressoras (HIV/aids, neoplasias, Diabetes Mellitus, uso de imunossupressores)] e laboratoriais [resultados das pesquisas de BAAR, culturas (MNT identificada)], alterações radiológicas e tomográficas, exames hematológicos e bioquímicos. Das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), foram investigados: uso de terapia antirretroviral (TARV), exames de contagem de carga viral (CV) e contagem de linfócitos T CD4+ e 8 CD8+.

Os critérios utilizados para diagnóstico de micobacteriose na forma pulmonar foram os da ATS. Para o diagnóstico das demais formas clínicas, foi considerado o isolamento da MNT por meio de cultura coletada do sítio acometido, a depender da forma clínica (sangue, medula óssea, linfonodo, pele e partes moles), associado a sintomatologia compatível com doença (GRIFFITH et al., 2007).

#### **4.6 Análise de dados**

O banco de dados para processamento e análise das variáveis foi organizado pela digitação dos questionários em microcomputador, utilizando o programa Excel®, versão 365. Em seguida os dados foram importados para o programa SPSS®, e assim foi realizada a análise estatística. A parte descritiva foi realizada utilizando cálculos de proporções e medidas de tendência central (proporções, média e mediana) e dispersão (desvio-padrão), enquanto a analítica, utilizou o teste de *Mann-Whitney* para a comparação de médias entre variáveis independentes, e o teste exato de *Fisher* para avaliar as associações entre variáveis categóricas. O nível de significância adotado de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### **4.7 Aspectos éticos**

O estudo seguiu os princípios éticos de pesquisa envolvendo seres humanos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os princípios fundamentais de autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade foram respeitados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, com número de aprovação: 85047718.0.0000.5054 (Anexo A).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Artigo:** Perfil clínico-epidemiológico e fatores relacionados a mortalidade dos pacientes com Micobactérias Não Tuberculosas isoladas em um hospital de referência do Ceará.

### 5.1 Introdução

O gênero *Mycobacterium* pertence à família *Mycobacteriaceae* e é composto por 197 espécies<sup>1</sup>, dividindo-se em: complexo *M. tuberculosis*, que inclui *M. bovis*, *M. bovis-BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. canettii* e *M. pinnipedii*; *M. leprae*; e Micobactérias Não Tuberculosas (MNT). Estas últimas apresentam diferentes características fenotípicas, genéticas e patogênicas<sup>2</sup>. Para uma espécie ser incluída nesse gênero, é necessário: ácidos micólicos na parede celular, álcool-ácido resistência dos bacilos e possuir entre 58 e 70% de guanina e citosina no ácido desoxirribonucleico<sup>3</sup>.

As MNT são ubíquas no meio ambiente, com registros de isolamento em água, solo, animais, leite e alimentos<sup>4-5-6</sup>. Há ainda formação de biofilmes, inclusive em encanamentos para distribuição de água<sup>4</sup>. Podem habitar superfície corporal e secreções humanas, como as do aparelho respiratório ou trato gastrointestinal, sem causar doença. Em decorrência disso, eram consideradas contaminantes ou colonizadores em sua maioria até a segunda metade do século XX. Com o desenvolvimento de métodos microbiológicos tornou-se mais clara a importância destas bactérias como patógenos para os seres humanos<sup>7</sup>.

Embora as MNT sejam inócuas para a maioria dos indivíduos, a cada ano vem aumentando a quantidade de pessoas com infecção por MNT. As apresentações clínicas mais comuns são infecção pulmonar, disseminada, doença de pele e partes moles, e linfadenite<sup>8</sup>.

Alguns estudos realizados no Brasil avaliaram a prevalência de isolados de MNT em culturas de diversos espécimes clínicos, com ou sem doença associada. Os estudos foram realizados em diversos estados, como Rio de Janeiro<sup>9</sup>, São Paulo<sup>10-11-12-13-14-15</sup>, Rio Grande do Sul<sup>16</sup>, Pará<sup>17-18-19</sup> e Rondônia<sup>20</sup>. No Nordeste, o número de trabalhos é menor. Na Bahia, foram avaliados 231 pacientes em tratamento para tuberculose (TB) multirresistente, no período de 1998 a 2003 e houve isolamento de MNT em espécimes biológicos de 19 pacientes (8,2%), sendo identificados *M. chelonae/M. abscessus* (58%), *M. avium complex* (MAC) (16%) e *M. fortuitum* (11%). Apenas um paciente tinha infecção pelo HIV e nem

todos tinham critérios para infecção por MNT<sup>21</sup>. No Ceará, não há estudo publicado em revista científica sobre o tema.

Apesar dos estudos citados, há grande escassez de registros oficiais que permitam estimar a real prevalência das infecções por MNT<sup>2</sup>, o que pode ser explicado em parte pelo fato de não serem de notificação compulsória no Brasil, exceto em casos de infecção após procedimentos cirúrgicos realizados em serviços de saúde.

O objetivo deste trabalho foi investigar aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos de pacientes com isolamento de MNT em um hospital de referência em doenças infecciosas, e identificar fatores associados com óbito.

## **5.2 Metodologia**

### ***5.2.1 Desenho e local do estudo***

Trata-se de estudo observacional, transversal, no qual foram avaliados aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes com isolamento de MNT no laboratório do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ) do Ceará, localizado no Nordeste brasileiro, que é referência no tratamento de doenças infecciosas no Estado, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2016.

### ***5.2.2 Coleta dos dados***

Foi realizada busca nos registros do laboratório do HSJ e do Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN-CE) por resultados de culturas de vários sítios coletadas de pacientes atendidos no HSJ em que foram isoladas MNT, no período do estudo. Em seguida foi feita revisão dos prontuários desses pacientes e preenchido formulário semiestruturado com dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.

De modo rotineiro, no HSJ, após isolamento de MNT em cultura, a depender do espécime clínico, é necessário o envio de duas amostras para o LACEN-CE para análise e, posteriormente, encaminhamento para laboratório de referência nacional no Rio de Janeiro para identificação da espécie. Quando a MNT é isolada em apenas uma amostra de escarro não é possível o envio, e o resultado é liberado como MNT não identificada. Quando é

coletada por lavado broncoalveolar (LBA) ou de algum sítio estéril, apenas um resultado positivo é suficiente para o envio e identificação.

### **5.2.3 Critérios de inclusão e variáveis analisadas**

Foram incluídos no estudo, pacientes com isolamento de MNT em pelo menos uma cultura, de qualquer material clínico, de ambos os sexos e qualquer idade, atendidos no HSJ. Foram excluídos pacientes que não tiveram prontuários localizados.

Foram analisadas variáveis sociodemográficas (idade, sexo, procedência, situação conjugal, raça, grau de escolaridade, profissão), clínicas [sintomas (descrição e tempo), internação hospitalar, forma clínica, hábitos, doenças pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC, sequelas de infecções ou neoplasias prévias), outras doenças crônicas, condições imunossupressoras (HIV/aids, neoplasias, diabetes mellitus, uso de imunossupressores)] e laboratoriais [(resultados das pesquisas de bacilo álcool-ácido resistente – BAAR-, culturas (MNT identificada)], alterações radiológicas e tomográficas, exames hematológicos e bioquímicos. Das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), foram investigados: uso de terapia antirretroviral (TARV), exames de contagem de carga viral (CV) e contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+.

### **5.2.4 Definições**

Infecção pulmonar foi definida segundo os critérios da *American Thoracic Society* (ATS)<sup>7</sup>, como: dois critérios clínicos/radiológicos (sintomas pulmonares, opacidades nodulares/cavitárias na radiografia de tórax, ou tomografia de tórax mostrando bronquiectasias multifocais com múltiplos nódulos pequenos; e exclusão de outros diagnósticos); e um microbiológico (cultura positiva de pelo menos duas amostras de escarro; ou cultura positiva de pelo menos um LBA; ou biópsia pulmonar com achados histopatológicos de micobactérias e cultura positiva para MNT ou biópsia com achados histopatológicos de micobactérias e uma ou mais culturas de escarro ou LBA positivas para MNT).

Para as demais formas clínicas, para definição de infecção foram considerados: isolamento de MNT no sítio acometido e sintomatologia compatível.

Foi considerado curado: paciente tratado, com melhora clínica, laboratorial e/ou radiológica.

### **5.2.5 Análise estatística**

Os dados foram organizados no Excel®, versão 365. A análise estatística foi feita no SPSS®, versão 20. A análise descritiva foi realizada utilizando medidas de tendência central (proporções, média e mediana) e dispersão (desvio-padrão), enquanto a analítica, utilizou o teste de *Mann-Whitney* para a comparação de médias entre variáveis independentes, e o teste exato de *Fisher* para avaliar as associações entre variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

### **5.2.6 Considerações éticas**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, com número de aprovação: 85047718.0.0000.5054.

## **5.3 Resultados**

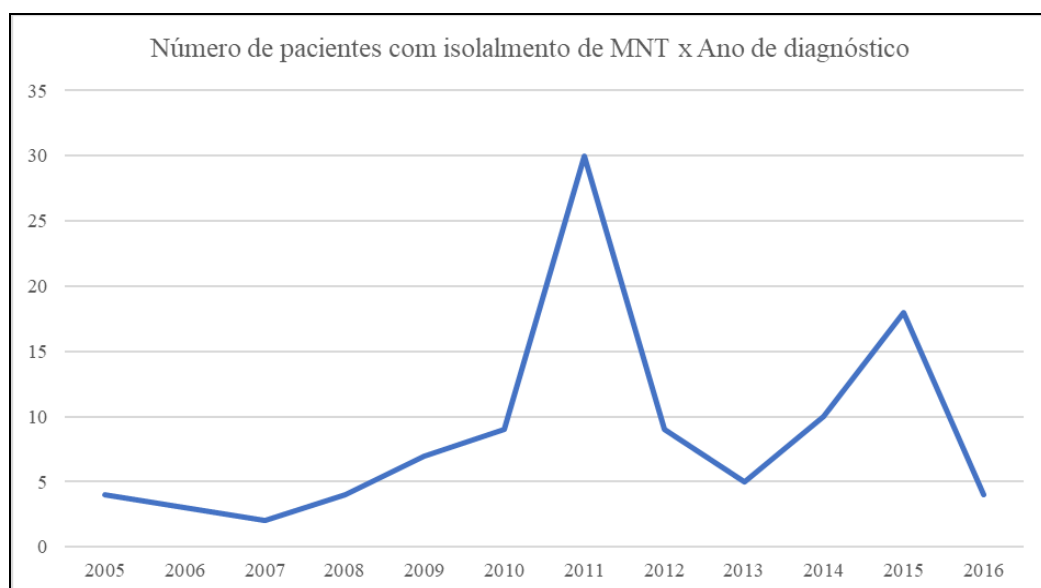
### **5.3.1 Descrição geral**

Ao todo, foram encontrados resultados de amostras de 105 pacientes com isolamento em cultura de MNT; desses, 36 prontuários não foram localizados, de modo que, 69 prontuários foram revisados. As características sociodemográficas principais estão descritas na tabela 1. Os pacientes tinham idade média de  $38,58 \pm 14,03$  anos, variando de 3 a 75, e com mediana de 38 anos. A maioria era do sexo masculino.

A quantidade de isolamentos de MNT por ano de diagnóstico está demonstrada gráfico 1. Os anos de 2011 e 2015 foram os que tiveram maior quantidade de isolados, com 30 e 18, respectivamente.

**Tabela 1** – Características sociodemográficas dos pacientes com isolamento de MNT. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016.

		n	%
<b>Sexo</b>	Feminino	18	26,1%
	Masculino	51	73,9%
<b>Situação conjugal</b>	Casado	17	24,7%
	Divorciado	3	4,3%
	Solteiro	29	42,0%
	União estável	2	2,9%
	Viúvo	2	2,9%
	Ignorado	16	23,2%
<b>Raça</b>	Branco	4	5,8%
	Pardo	26	37,7%
	Ignorado	39	56,5%
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	1	1,5%
	Alfabetizado	2	2,9%
	Ensino fundamental (1ª a 4ª série)	9	13,0%
	Ensino fundamental (5ª a 9ª série)	5	7,3%
	Ensino médio incompleto	1	1,5%
	Ensino médio completo	4	5,8%
	Ensino superior incompleto	3	4,3%
	Ensino superior completo	2	2,9%
Ignorado	42	60,9%	
<b>Procedência</b>	Interior	16	23,2%
	Região metropolitana de Fortaleza	52	75,3%
	Ignorado	1	1,5%

**Gráfico 1** – Número de pacientes com isolamento de MNT x Ano de diagnóstico. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016.

As MNT identificadas, formas clínicas e principais condições clínicas associadas estão descritas na tabela 2. Das 69 amostras com isolamento de MNT, foi possível identificar a espécie em 40,6%. Dentre os pacientes com a forma pulmonar, 95,3% foram diagnosticados a partir de isolamento de MNT de escarro; houve ainda um caso de isolamento em LBA e outro em lavado gástrico. Na maioria dos casos (57,8%) classificados como forma disseminada, o isolamento de MNT foi em hemocultura, mas também houve isolamento a partir de aspirado de medula óssea, linfonodo, escarro e líquido. Houve um caso de isolamento de *M. fortuitum* em uma urocultura, no qual a paciente tinha febre, sintomas urinários e alteração de sumário de urina, porém com três uroculturas e com quatro pesquisas de BAAR em amostras urinárias negativas. A paciente inicialmente ficou bem sem tratamento específico para a MNT, porém perdeu o seguimento ambulatorial, dificultando a confirmação de infecção urinária.

Os dois casos de infecção de partes moles foram diagnosticados a partir de secreção de sítio cirúrgico e abscesso após aplicação de anabolizante em membros inferiores. Dentre os casos de linfadenite, as principais cadeias acometidas foram: cervical e submandibular.

Os principais sintomas estão descritos na tabela 3. A tosse foi descrita como produtiva em 69,6% e com hemoptóicos em 14,5% dos casos.

**Tabela 2** – Espécies identificadas, forma clínica e condições clínicas associadas nos pacientes com isolamento de MNT. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016.

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>MNT</b>	<i>M. avium</i>	17	24,6%
	<i>M. fortuitum</i>	7	10,1%
	<i>M. abscessus</i>	2	2,8%
	<i>M. kansasii</i>	1	1,4%
	<i>M. szulgai</i>	1	1,4%
	Espécie não identificada *	41	59,4%
<b>Forma clínica</b>	Pulmonar	42	60,9%
	Disseminada	19	27,5%
	Linfadenite	5	7,3%
	Pele e partes moles	2	2,9%
	Urinária	1	1,4%
<b>Condição clínica associada</b>	HIV/aids	48	69,6%
	Tratamento prévio para TB	45	65,2%
	DPOC	5	7,25%
	DM	3	4,3%
	Neoplasia	1	1,4%

\*: amostras não enviadas para identificação no laboratório de referência nacional

**Tabela 3** – Principais sintomas descritos nos pacientes com isolamento de MNT. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016.

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sintomas</b>	Tosse	58	84,1%
	Febre	56	81,2%
	Perda de peso	49	71,0%
	Dispneia	35	50,7%
	Adinamia/astenia	32	46,3%
	Hiporexia/anorexia	26	37,7%
	Diarreia	23	33,3%
	Dor torácica	17	24,6%
	Lesões de pele	15	21,7%
	Cefaleia	13	18,8%
	Náuseas	12	17,4%
	Vômitos	12	17,4%
	Linfadenopatia	6	8,7%
	Icterícia	5	7,2%
	Sudorese noturna	2	2,9%
	Rouquidão	1	1,4%

Das PVHA, 32 (71,1%) haviam iniciado uso de TARV. Considerando apenas as formas pulmonar e disseminada, a pesquisa de BAAR no escarro foi positiva em pelo menos

uma amostra de 14/61 (23%) pacientes e negativa em 34/61 (55,7%). A pesquisa ainda foi positiva em três LBA, dois aspirados linfonodais e uma secreção coletada de partes moles.

As principais alterações presentes em 33 (71,7%) das 46 radiografias de tórax realizadas, foram: infiltrados alveolar (33,3%), intersticial (27,3%) ou misto (18,2%); e cavitação (15,2%). Nas dez tomografias computadorizadas de tórax feitas haviam alterações, sendo as principais: cavitação (60%); fibrose (60%); nódulo (50%); e árvore em brotamento (50%).

Foram tratados 25 (36,2%) pacientes, com tempo médio de  $16,75 \pm 15,51$  meses, variando entre 1 e 63 e com mediana 12 meses. Os esquemas foram bastantes variáveis, sendo o mais frequente: Claritromicina e Etambutol em seis (14,6%); e Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol e Claritromicina em três (7,3%). Dezesesseis pacientes receberam tratamento apenas para TB, sendo 11 classificados como forma pulmonar, três como disseminada e dois como linfadenite. Desses, dez tiveram melhora clínica, sendo que dois fechavam critérios da ATS para infecção pulmonar, com identificação de *M. avium* e *M. fortuitum*, respectivamente, podendo tratar-se de resposta parcial ao tratamento da TB.

Nas PVHA, a contagem média de linfócitos T CD4+ foi  $131,74 \pm 157/\text{mm}^3$  e a CV média (log) foi  $5,26 \pm 5,63$  cópias/ $\text{mm}^3$ .

Dos pacientes classificados como forma pulmonar, 13 (31%) possuíam duas amostras de escarro ou uma de LBA positivas para MNT, e os demais apenas uma amostra de material respiratório não estéril positiva. Onze (26,2%) fechavam todos os critérios da ATS para infecção pulmonar. Todos os pacientes tinham sintomatologia compatível com infecção pulmonar, fechando o critério clínico da ATS. Os principais motivos para não preenchimento dos demais critérios da ATS foram: no radiológico, ausência de registro de exame de imagem nos prontuários; no microbiológico, presença de apenas uma amostra de escarro positiva, principalmente por coleta insuficiente.

Os pacientes classificados nas outras formas clínicas foram considerados como infecção, pois além do isolamento de MNT, tinham sintomatologia compatível. Desta forma, 38 (55,1%) pacientes tinham infecção confirmada pelos critérios da ATS.

### **5.3.2 Análise dos óbitos**

Dezessete (24,6%) pacientes foram a óbito, sendo: 12 com a forma disseminada e cinco com a forma pulmonar. Os outros desfechos foram: 24 (34,8%) curados e 28 (40,6%)

abandonaram o seguimento, foram transferidos ou estavam em tratamento. A idade média dos óbitos foi de  $33,06 \pm 10,40$  anos; já dos pacientes que sobreviveram foi  $40,38 \pm 14,66$  anos, diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,03$ ).

Na tabela 4, estão descritas características sociodemográficas, clínicas e radiológicas dos pacientes, especificando os que foram a óbito. Procedência do interior, perda ponderal e coinfeção com HIV se mostraram significativamente associadas com óbito.

**Tabela 4** – Características sociodemográficas, clínicas e radiológicas dos pacientes com isolamento de MNT com relação ao óbito. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016.

		Óbito		Total n (%)	p-valor
		Não n (%)	Sim n (%)		
<b>Procedência</b>	Interior	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16 (100,0%)	0,018*
	Região metropolitana de Fortaleza	43 (82,7%)	9 (17,3%)	52 (100,0%)	
<b>Internação</b>	Não	15 (93,8%)	1 (6,3%)	16 (100,0%)	0,094
	Sim	37 (69,8%)	16 (30,2%)	53 (100,0%)	
<b>MNT</b>	<i>M. avium</i>	12 (70,6%)	5 (29,4%)	17 (100,0%)	0,103
	Outras não <i>M. avium</i>	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)	
	Espécie não identificada **	29 (70,7%)	12 (29,3%)	41 (100,0%)	
<b>Coinfecção com HIV</b>	Não	20 (95,2%)	1 (4,8%)	21 (100,0%)	0,014*
	Sim	32 (66,7%)	16 (33,3%)	48 (100,0%)	
<b>Perda de peso</b>	Não	20 (100,0%)	0 (0,0%)	20 (100,0%)	0,002*
	Sim	32 (65,3%)	17 (34,7%)	49 (100,0%)	
<b>Hiporexia ou anorexia</b>	Não	35 (81,4%)	8 (18,6%)	43 (100,0%)	0,158
	Sim	17 (65,4%)	9 (34,6%)	26 (100,0%)	
<b>Dispneia</b>	Não	29 (85,3%)	5 (14,7%)	34 (100,0%)	0,093
	Sim	23 (65,7%)	12 (34,3%)	35 (100,0%)	
<b>Linfadenopatia</b>	Não	49 (77,8%)	14 (22,2%)	63 (100,0%)	0,154
	Sim	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (100,0%)	
<b>Náuseas</b>	Não	45 (78,9%)	12 (21,1%)	57 (100,0%)	0,152
	Sim	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (100,0%)	
<b>Vômitos</b>	Não	45 (78,9%)	12 (21,1%)	57 (100,0%)	0,152
	Sim	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (100,0%)	
<b>Radiografia de tórax</b>	Alterado	21 (63,6%)	12 (36,4%)	33 (100,0%)	0,116
	Não realizado	20 (87,0%)	3 (13,0%)	23 (100,0%)	
	Normal	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (100,0%)	

\*: Teste Exato de Fischer ( $p < 0,05$ ); \*\*: amostras não enviadas para identificação no laboratório de referência nacional.

Os que foram a óbito possuíam significativamente menores níveis de hemoglobina e linfócitos; e maiores valores de TGO, bilirrubinas, FA, ureia, creatinina e LDH. Nas PVHA, as principais alterações relacionadas a óbito foram: menores contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+; menor percentual de linfócitos T CD4+; e relação linfócitos T CD4+/CD8+ mais baixa (tabela 5).

**Tabela 5** – Exames laboratoriais dos pacientes com isolamento de MNT com relação ao óbito. Hospital São José, Ceará, 2005 a 2016.

	Óbito	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Hb (g/dL)	Não	11,16	2,91	2,20	11,40	17,60	0,030*
	Sim	9,47	2,51	5,30	9,00	13,50	
Linfócitos (/mm <sup>3</sup> )	Não	1210,58	746,90	122,00	1179,50	3030,00	0,024*
	Sim	898,33	1.162,50	90,00	513,00	4788,00	
TGO (U/L)	Não	53,95	79,27	11,00	29,00	439,00	0,004*
	Sim	146,46	140,12	19,00	64,00	421,00	
BD (mg/dL)	Não	0,30	0,42	0,05	0,16	1,57	0,003*
	Sim	1,65	2,74	0,10	0,86	9,30	
BI (mg/dL)	Não	0,33	0,27	0,10	0,27	1,14	0,027*
	Sim	0,95	1,46	0,18	0,58	5,04	
FA (U/L)	Não	386,11	475,07	56,00	193,00	1934,00	0,035*
	Sim	1224,38	1940,71	206,00	343,50	5722,00	
Ureia (mg/dL)	Não	34,08	23,64	10,00	29,00	143,00	0,009*
	Sim	64,13	61,16	18,00	39,50	264,00	
Creatinina (mg/dL)	Não	0,91	0,87	0,40	0,70	6,00	0,039*
	Sim	1,73	2,23	0,20	1,10	9,40	
LDH (UI/L)	Não	535,46	468,36	108,00	330,50	1.564,00	0,049*
	Sim	905,56	721,74	241,00	829,00	632,00	
Linfócitos T CD4+ (/mm <sup>3</sup> )	Não	177,93	164,34	5,00	133,50	600,00	<0,001*
	Sim	16,25	17,38	2,00	10,50	56,00	
%Linfócitos T CD4+	Não	13,48	11,07	0,95	10,80	48,63	0,005*
	Sim	6,10	9,30	0,27	4,24	35,00	
Linfócitos T CD8+ (/mm <sup>3</sup> )	Não	808,57	658,97	114,00	685,5	3070,00	0,011*
	Sim	415,17	464,53	48,00	291,5	1723,00	
Relação linfócitos T CD4+/CD8+	Não	0,30	0,39	0,03	0,16	1,83	0,001*
	Sim	0,06	0,04	0,00	0,06	0,15	

\*: Teste de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ); **TGO**: transaminase glutâmica oxalacética; **BD**: bilirrubina direta; **BI**: bilirrubina indireta; **FA**: fosfatase alcalina; **LDH**: lactato desidrogenase.

## 5.4 Discussão

A série temporal descrita no gráfico 1, aponta para crescimento progressivo nos isolamentos a partir do início do estudo, que coincide com início do ambulatório de micobacterioses do hospital do estudo, em 2003. Não foram identificados motivos para a queda no número dos pacientes após os anos de 2011 e 2015, embora o gráfico possa refletir a dificuldade em avançar no diagnóstico das infecções por MNT, carecendo de mais investimentos em microbiologia, exames de imagem e recursos humanos para diagnóstico.

Em relação à procedência, ser do interior provavelmente gerou maior dificuldade de acesso ao serviço de referência, na capital, podendo contribuir com atraso no diagnóstico e desfecho desfavorável.

A MNT mais prevalente em nosso estudo foi MAC, representando 60,7% das micobactérias identificadas e 24,6% do total. Espécie igualmente mais frequente no estudo realizado em 2008, por pesquisadores de um grupo europeu de estudos sobre MNT (*Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group* – NTM-NET) que analisaram amostras respiratórias de 20.182 pacientes, com isolamentos de MNT de 62 laboratórios em 30 países distribuídos nos seis continentes. O estudo não cita percentual de coinfeção com HIV, mas foram isoladas 91 espécies de MNT, com predominância de MAC (47%) na maioria dos países, seguida por *M. gordonae* (11%), *M. xenopi* (8%), *M. fortuitum* (7%), *M. abscessus* (3%) e *M. kansasii* (4%). MAC foi a MNT mais isolada também nas Américas do Norte e do Sul, Austrália e África do Sul<sup>22</sup>. Na China, MAC (63%), *M. kansasii* (25%) e *M. abscessus/chelonae* (16%) foram os mais frequentes de 113 cultivos de MNT provenientes de 100 pacientes não coinfectados com HIV<sup>23</sup>.

Um estudo argentino investigou 108 casos de micobacteriose não tuberculosa e demonstrou predominância de MAC (58,6%) dentre as MNT identificadas, principalmente de amostras respiratórias. Trinta (27,8%) pacientes tinham coinfeção com HIV<sup>24</sup>.

Na Espanha, foram avaliados 680 pacientes que tiveram MNT isolada em pelo menos uma amostra respiratória, em um período de 20 anos. Foram consideradas como portadores de doença pulmonar por MNT, 257 (37,8%) pacientes. As MNT mais encontradas nesses casos foram *M. kansasii* (59,2%) e MAC (26,1%)<sup>25</sup>. Chama a atenção a predominância de *M. kansasii*, que foi pouco presente em nossa análise.

Foi realizada revisão sistemática e metanálise de 37 estudos publicados entre 1940 e 2016 sobre isolados de MNT em espécimes respiratórios de pacientes de países africanos. Foram incluídos 3.319 casos, com idade média de 35 anos, sendo 75% do sexo masculino. Quinze deles envolviam pacientes com HIV/aids. MAC foi responsável por 28% das MNT isoladas e a mais comum nas amostras em 19 estudos. Embora esse trabalho tenha analisado mais de três mil pacientes, apenas 962 (28,9%) tinham informações suficientes para aplicar os critérios da ATS para infecção por MNT e desses, 266 (27,7%) fechavam critérios para infecção pulmonar. *M. kansasii* foi o responsável por 184 (69,2%) casos de infecção, seguida por *M. scrofulaceum* (13,9%) e MAC (13,5%)<sup>26</sup>. O percentual de pacientes com critérios para infecção pulmonar confirmada foi semelhante aos nossos resultados.

Alguns trabalhos brasileiros também apontaram predominância de MAC, variando entre 26 e 71,8% das amostras avaliadas<sup>10-11-14-15-16-27</sup>, no entanto há divergência entre as pesquisas, possivelmente pela dimensão territorial e diferenças regionais. Além disso, nem todos são baseados em casos clínicos, com alguns realizados a partir de dados laboratoriais somente, sem diferenciar doença de colonização/contaminação. O presente estudo se diferencia por incluir casos de infecção de todas as formas clínicas.

Os nossos resultados apontam para índice elevado de 55,1% de infecção confirmada pelos critérios da ATS, comparado ao de outros estudos brasileiros, que apontaram valores inferiores, como 24,6%<sup>27</sup>, 12,4%<sup>10</sup> e 33,3%<sup>11</sup>. Entretanto, há relato de índices maiores, como naquele realizado em São Paulo, que investigou 135 pacientes, com 94,8% de casos com critérios de infecção<sup>14</sup>.

Outras três investigações brasileiras não se restringiram à forma pulmonar, com descrição também de casos de forma disseminada, linfadenite, e pele e partes moles. Os dados são compatíveis com os nossos, com predominância das formas pulmonar e disseminada<sup>10-11-14</sup>.

Em investigação recente conduzida na China, foram analisadas 1.953 amostras; nas quais 113 foram identificadas como MNT, provenientes de 100 pacientes não coinfectados com HIV. Onze tinham o critério microbiológico da ATS, três não tinham critérios clínicos ou radiológicos, indicando provável contaminação ou colonização, e 86 tinham critérios clínicos ou radiológicos, embora o número de amostras fosse insuficiente para fechar os critérios microbiológicos. Dezenove casos tinham pesquisas de BAAR negativas em amostras de escarro, mas tiveram cultura positiva para MNT<sup>23</sup>. Em comparação com os nossos dados, tivemos maior percentual de pacientes com provável contaminação ou colonização e de pacientes que fecharam os critérios da ATS. Outro achado relevante, nesse trabalho chinês, é a quantidade de amostras respiratórias positivas nas culturas, mas negativas nas pesquisas de BAAR, reforçando a importância de prosseguir a investigação em casos suspeitos, mesmo após pesquisa de BAAR negativa. No nosso trabalho, 56,7% das amostras foram negativas nas pesquisas de BAAR, apesar de terem cultura positiva.

Os pacientes mais jovens, procedentes do interior, com perda ponderal e portadores de HIV/aids, principalmente aqueles com menor contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+, tiveram maior mortalidade. É sabido que as PVHA com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 50/mm<sup>3</sup> são mais susceptíveis a desenvolver a forma disseminada<sup>28</sup> e, portanto,

evoluir com desfecho desfavorável. A média de linfócitos T CD4+/mm<sup>3</sup> dos pacientes com HIV que morreram no nosso estudo foi  $16,25 \pm 17,38$ .

A mortalidade total encontrada na presente pesquisa foi 24,6%. Não há dados brasileiros consistentes sobre mortalidade por micobacteriose não tuberculosa, pois estas não são doenças de notificação compulsória no Brasil. Estudo realizado em São Paulo mostrou taxa de mortalidade nos casos de infecção por MNT de 10,2%, entretanto apenas em 6,1% a morte foi atribuída diretamente à infecção por MNT. Nenhum dos pacientes avaliados tinha coinfeção com HIV<sup>13</sup>.

Na Argentina, a mortalidade observada em pacientes com idade e predominância de sexo semelhantes aos nossos achados foi de 20%, entretanto com menor quantidade (27,8%) de coinfectados por HIV<sup>24</sup>.

Dois estudos europeus avaliaram mortalidade por infecção pulmonar por MNT. Na Alemanha, houve 22,4% de mortes<sup>29</sup>, enquanto na Holanda, a taxa foi de 46,8%. No estudo holandês, apesar de apenas 5% terem coinfeção por HIV, os pacientes tinham idade média maior ( $62 \pm 14$  anos) que nossa pesquisa, o que pode ter contribuído para óbito<sup>30</sup>. Outros estudos mostraram taxas de mortalidade variáveis: 12% na China<sup>23</sup>, 16,9% em Singapura<sup>31</sup> e 9,7% no Irã<sup>32</sup>.

Nos Estados Unidos, 9.490 mortes foram atribuídas a infecções por MNT, no período entre 1999 e 2014, correspondendo a uma taxa de 2,3 óbitos por 1.000.000 de pessoas/ano, sem uma tendência temporal significativa. Coinfeção com HIV estava presente em 11% dos óbitos, e a maior mortalidade foi em mulheres brancas de maior idade<sup>33</sup>. Outro trabalho corroborou estes achados, identificando fatores de risco para mortalidade: idade de 55 anos ou mais, sexo feminino e raça branca<sup>34</sup>. A presente casuística tinha idade média dos óbitos menor que os dados americanos; possivelmente, o alto percentual de coinfeção com HIV, bem maior que a de outros estudos nacionais<sup>9-12-14-16-18-19-21-27</sup> justifique essa diferença.

Em Singapura, foram estudados 485 pacientes (62% do sexo masculino), com idade média de 70 anos, que tiveram isolamento de MNT em pelo menos uma cultura, que foram admitidos em um hospital entre 2011 e 2012, totalizando 560 isolados. As doenças pulmonares associadas mais comuns foram bronquiectasia (28,7%) e DPOC (14,2%). Tinham coinfeção com HIV, 52 (10,7%) pacientes. A maioria (91%) das culturas positivas foram de amostras respiratórias. História prévia de TB pulmonar foi descrita em 167 (34,4%) pacientes<sup>31</sup>. Em nosso estudo, os percentuais de pacientes que tinham coinfeção com HIV e

aqueles com histórico de TB prévia foram maiores, possivelmente devido aos dados serem de hospital de referência.

Outro aspecto relevante aqui apresentado, foi a presença de formas clínicas além da pulmonar, que é a mais comumente estudada. Os dados do presente estudo contribuirão para melhor entendimento das doenças causadas por MNT e da sua epidemiologia no Brasil.

A limitação deste trabalho deveu-se principalmente à utilização de dados secundários, de modo que algumas informações não estavam disponíveis nos prontuários, como os valores de perda ponderal. Outras limitações foram: a) não identificação de algumas MNT pela ausência de dois cultivos de amostras diferentes de escarro o que dificultou o preenchimento do critério microbiológico da ATS, e relacionar alguma espécie com óbito; b) ausência de registro de exames de imagem em alguns prontuários, impossibilitando o preenchimento do critério radiológico da ATS; e c) estudo realizado em hospital de referência para tratamento de HIV/aids, o que explica o percentual de coinfectados e pode ter contribuído com a mortalidade encontrada.

## **5.5 Conclusão**

É necessário manter vigilância constante quanto à possibilidade de infecção por MNT, especialmente em pacientes coinfectados com HIV/aids, mas também em pessoas com suspeita de TB que não responderam adequadamente ao tratamento padronizado.

## **5.6 Agradecimentos**

Nosso agradecimento aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística, Laboratório de Microbiologia e Centro de Estudos do Hospital São José de Doenças Infecciosas e do Laboratório de Micobactérias do Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará pelo suporte fundamental à coleta de dados e submissão ao comitê de ética.

## **5.7 Conflito De Interesse**

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

## **5.8 Suporte Financeiro**

Este estudo foi financiado pelos próprios autores.

## 5.9 Referências

- Parte AC. LPSN – **List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (bacterio.net), 20 years on.** Int J Syst Evol Microbiol [Internet]. 2018;68(6):1825–9.
- <sup>2</sup> Brasil. **Normas e Manuais Técnicos: Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias** [Internet]. Série A. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2008.
- <sup>3</sup> Rastogi N, Legrand E, Sola C. **The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis.** Rev Sci Tech l'OIE [Internet]. 2001;20(1):21–54.
- <sup>4</sup> Falkinham JO. **Nontuberculous mycobacteria in the environment.** Clin Chest Med. 2002;23(3):529–51.
- <sup>5</sup> Falkinham JO. **Current Epidemiologic Trends of the Nontuberculous Mycobacteria (NTM).** Curr Environ Heal reports. 2016;3(2):161–7.
- <sup>6</sup> Klanicova-Zalewska B, Slana I. **Presence and persistence of Mycobacterium avium and other nontuberculous mycobacteria in animal tissues and derived foods: A review.** Meat Sci [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;98(4):835–41.
- <sup>7</sup> Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. **An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases.** Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367–416.
- <sup>8</sup> Claeys TA, Robinson RT. **The many lives of nontuberculous mycobacteria.** J Bacteriol. 2018;200(11).
- <sup>9</sup> de Mello KGC, Queiroz Mello FC, Borga L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, et al. **Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011.** Emerg Infect Dis. 2013;19(3):393–9.
- <sup>10</sup> Ueki SYM, Martins MC, Telles MADS, Virgilio MC, Giampaglia CMS, Chimara E, et al. **Micobactérias não-tuberculosas: diversidade das espécies no estado de São Paulo.** J Bras Patol Med Lab. 2005;41(1):1–8.
- <sup>11</sup> Pedro H da SP, Pereira MIF, Goloni M do RA, Ueki SYM, Chimara E. **Isolamento de micobactérias não-tuberculosas em São José do Rio Preto entre 1996 e 2005.** J Bras Pneumol. 2008;34(11):950–5.
- <sup>12</sup> Zamarioli LA, Gobetti A, Coelho V, Pereira CM, Coelho AG V, Pereira CM, et al. **Descriptive study of the frequency of nontuberculous mycobacteria in the Baixada Santista region of the state of Sao Paulo, Brazil.** J Bras Pneumol. 2008;34(8):590–4.

- <sup>13</sup> Puga FG, Pocente RHC, Chimara E, Bollela VR. **HIV-negative pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in Southern Brazil: Clinical and microbiological characterization.** *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1903–11.
- <sup>14</sup> Pedro H da SP, Coelho AGV, Mansur IM, Chiou AC, Pereira MIF, Belotti NCU, et al. **Epidemiological and Laboratorial Profile of Patients with Isolation of Nontuberculous Mycobacteria.** *Int J Mycobacteriology.* 2017;6(2):177–83.
- <sup>15</sup> Bensi E, Panunto P, Ramos M. **Incidence of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria, differentiated by multiplex PCR, in clinical specimens of a large general hospital.** *Clinics [Internet].* 2013;68(2):179–83.
- <sup>16</sup> Carneiro M dos S, Nunes L de S, David SMM De, Dias CF, Barth AL, Unis G. **Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil.** *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):106–11.
- <sup>17</sup> Costa ARF da, Lopes ML, Sousa MS de, Suffys PN, Sales LHM, Lima KVB. **Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infections in the State of Para, an Endemic Region for Tuberculosis in North of Brazil.** *Pulm Infect [Internet].* 2012;(i).
- <sup>18</sup> Costa ARF da, Falkinham JO, Lopes ML, Barretto AR, Felicio JS, Sales LHM, et al. **Occurrence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in an Endemic Area of Tuberculosis.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(7).
- <sup>19</sup> Monteiro JTC, Lima KVB, Barretto AR, Furlaneto IP, Gonçalves GM, Costa ARF da, et al. **Aspectos clínicos em pacientes com infecção pulmonar por micobactérias do complexo Mycobacterium abscessus na Amazônia brasileira.** 2018;44(2):93–8.
- <sup>20</sup> de Lima CCAM, Gomes HHM, Oelemann MAC, Ramos JJPJ, Caldas PPC, Campos CCED, et al. **Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondonia, Brazil.** *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(4):457–62.
- <sup>21</sup> Matos ED, Santana MA, de Santana MC, Mamede P, de Lira Bezerra B, Panão ED, et al. **Nontuberculosis mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Bahia: clinical epidemiological aspects.** *Brazilian J Infect Dis.* 2004;8(4):296–304.
- <sup>22</sup> Hoefsloot W, Van Ingen J, Andrejak C, Ängeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. **The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: An NTM-NET collaborative study.** *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604–13.
- <sup>23</sup> Bi S, Xu KJ, Ji ZK, Zheng BW, Sheng JF. **Sentinel site surveillance of nontuberculous mycobacteria pulmonary diseases in Zhejiang, China, 2011-2013.** *Brazilian J Infect Dis.* 2015;19(6):670–1.
- <sup>24</sup> Imperiale B, Zumárraga M, Gioffré A, Di Giulio B, Cataldi A, Morcillo N. **Disease caused by non-tuberculous mycobacteria: diagnostic procedures and treatment evaluation in the North of Buenos Aires Province.** *Rev Argent Microbiol [Internet].* 2012;44:3–9.

- <sup>25</sup> Santin M, Barrabeig I, Malchair P, Gonzalez-luquero L, Benitez MA, Sabria J, et al. **Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994–2014.** 2018;24(6):1091–4.
- <sup>26</sup> Okoi C, Anderson STB, Antonio M, Mulwa SN, Gehre F, Adetifa IMO. **Non-tuberculous Mycobacteria isolated from Pulmonary samples in sub-Saharan Africa - A Systematic Review and Meta Analyses.** Sci Rep [Internet]. Springer US; 2017;7(1):1–12.
- <sup>27</sup> Barreto AMW, Campos CED. **MICOBACTÉRIAS “ NÃO TUBERCULOSAS ” NO BRASIL.** Bol Pneumol Sanitária. 2000;Vol. 8(Nº 1):23–32.
- <sup>28</sup> Horsburgh CR. **Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria.** Semin Respir Infect [Internet]. 1996;11(4):244–51.
- <sup>29</sup> Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al. **Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany.** Eur Respir J [Internet]. 2017;49(4):1–11.
- <sup>30</sup> Gommans EPAT, Even P, Linssen CFM, Van Dessel H, Van Haren E, De Vries GJ, et al. **Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: A retrospective cohort study.** Respir Med [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;109(1):137–45.
- <sup>31</sup> Lim AYH, Chotirmall SH, Fok ETK, Verma A, De PP, Goh SK, et al. **Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: Characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore.** BMC Pulm Med. BMC Pulmonary Medicine; 2018;18(1):1–7.
- <sup>32</sup> Nasiri MJ, Dabiri H, Fooladi AAI, Amini S, Hamzehloo G, Feizabadi MM. **High rates of nontuberculous mycobacteria isolation from patients with presumptive tuberculosis in Iran.** New Microbes New Infect [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;21:12–7.
- <sup>33</sup> Vinnard C, Longworth S, Mezocho A, Patrawalla A, Kreiswirth BN, Hamilton K. **Deaths related to nontuberculous mycobacterial infections in the United States, 1999-2014.** Ann Am Thorac Soc. 2016;13(11):1951–5.
- <sup>34</sup> Mirsaeidi M, Machado RF, Garcia JGN, Schraufnagel DE. **Nontuberculous Mycobacterial Disease Mortality in the United States, 1999–2010: A Population-Based Comparative Study.** PLoS One [Internet]. 2014;9(3):e91879.

### 5.10 Complementação ao artigo

Devido às regras de publicação do periódico para o qual o artigo será submetido, não foi possível incluir como referência o único trabalho cearense sobre o tema (CASTRO, 2012), pois este não foi publicado em revista científica. Entretanto, alguns aspectos relevantes se comparados os dois trabalhos merecem destaque e serão descritos nesta seção.

Ambos os trabalhos abrangem períodos semelhantes de cerca de dez anos, mas os dados do nosso estudo são mais atuais. No estudo de Castro (2012), a maioria dos pacientes era do sexo masculino (62,7%), como a nossa, porém com média de idade maior ( $50,4 \pm 16,1$  anos). Cinquenta e nove pacientes foram envolvidos na pesquisa, todos com infecção pulmonar ou pleural. Apenas 6,8% tinham HIV/aids, percentual bastante inferior ao nosso. Naquela pesquisa, a mortalidade foi de 15,3%, também menor que a nossa. Quase 70% dos nossos pacientes tinham HIV/aids, o que pode explicar maior mortalidade, apesar da menor média de idade. A discrepância nos percentuais de pacientes coinfectados explica-se pelo local de coleta dos dados: enquanto o primeiro estudo foi realizado em hospital de referência em pneumologia, o nosso foi em serviço de referência em doenças infecciosas, inclusive HIV/aids.

No mesmo estudo, o sintoma mais prevalente foi tosse (91,5%), com expectoração (72,9%). Os percentuais foram maiores aos que encontramos, porém apenas a forma pulmonar foi incluída no estudo de Castro, o que explica esses valores. Os achados radiológicos mais comuns foram fibrose (71,2%) e cavidade (45,8%), compatíveis com os nossos achados tomográficos.

A principal MNT identificada foi *M. abscessus* (28,5%), enquanto no nosso foi MAC. Tal achado também é explicado pela maior prevalência de infecções por MAC em pacientes com HIV/aids.

## 6 LIMITAÇÕES

Uma limitação deste trabalho foi a utilização de dados secundários, de modo que algumas informações não estavam disponíveis, como os valores de perda ponderal. Além disso, uma parte dos prontuários estava arquivado de modo desordenado fora do hospital, impossibilitando que todos os pacientes com isolamento de MNT no período fosse estudado.

Outras limitações foram:

a) Não identificação de algumas MNT pela ausência de dois cultivos de amostras diferentes de escarro o que dificultou o preenchimento do critério microbiológico da ATS, e relacionar alguma espécie com óbito;

b) ausência de realização ou descrição no prontuário de exames de imagem em parte da população, impossibilitando o preenchimento do critério radiológico da ATS;

c) dados incompletos acerca do tratamento em alguns casos;

d) dificuldade de identificar critérios de cura exigidos pela ATS, com ausência de culturas de controle de alguns pacientes;

e) alto percentual de pacientes coinfectados com HIV, o que pode ter contribuído para elevada mortalidade.

Vale destacar a dificuldade em fechar o diagnóstico de micobacteriose, com identificação da espécie no Ceará, principalmente devido à coleta insuficiente de amostras para envio para serviço de referência nacional, limitando o tratamento específico e podendo contribuir com desfecho desfavorável.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

A partir da revisão de literatura realizada na redação deste trabalho, ficou evidente a pouca quantidade de estudos consistentes no Brasil, sobretudo na região Nordeste, sobre o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com isolamento de MNT em pelo menos uma cultura, com ou sem doença associada. Além disso, no Ceará, trata-se de tema ainda não publicado, o que reforça a importância dos nossos achados.

O artigo **“Perfil clínico-epidemiológico e fatores relacionados a mortalidade dos pacientes com Micobactérias Não Tuberculosas isoladas em um hospital de referência do Ceará”**, resultante da nossa pesquisa, trouxe importantes reflexões acerca do assunto. A partir do mesmo, esperamos contribuir com melhor assistência aos pacientes, melhorar o prognóstico e reduzir a elevada mortalidade encontrada, visto que foram identificados fatores estatisticamente significantes relacionados à evolução para óbito que são passíveis de intervenção.

Para diagnóstico preciso e oportuno, é fundamental a existência de laboratório local ou regional, pelo menos, com capacidade de realizar testes moleculares que permitam a identificação das espécies, visto que o tratamento depende da etiologia.

A partir dos nossos resultados, a fim de melhorar a abordagem aos pacientes com infecção por MNT, sugerimos:

- a) Realização de treinamentos para os profissionais dos serviços de referência sobre as diretrizes da ATS e da SBCT, quanto ao quadro clínico, diagnóstico, tratamento e prevenção das infecções por MNT, fortalecendo o ambulatório de micobacterioses;
- b) otimização do fluxograma de diagnóstico da infecção pulmonar por MNT, com padronização de coleta de três amostras de escarro (de acordo com algoritmo da SBCT), realização de TCAR de tórax e, em casos selecionados, broncoscopia, a fim de reduzir a quantidade de casos com apenas um resultado de cultura de escarro positivo e de pacientes sem exame de imagem;
- c) implementação de políticas de saúde pública voltadas ao combate das micobacterioses não tuberculosas, com garantia de recursos para diagnóstico e tratamento adequados;
- d) acompanhamento dos exames laboratoriais de pacientes com HIV/aids e infecção por MNT, com atenção às seguintes alterações relacionadas à evolução para óbito:

anemia e linfopenia; maiores valores de TGO, bilirrubinas, FA e LDH; e função renal alterada;

- e) acompanhamento dos exames de contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ de pacientes com HIV/aids e infecção por MNT, com atenção às seguintes alterações relacionadas à mortalidade: menores valores de linfócitos T CD4+ e CD8+; menor percentual de linfócitos T CD4+; e relação linfócitos T CD4+/CD8+ mais baixa;
- f) questionamento sobre perda ponderal, se possível, mensurando-a, pois também teve associação com óbito;
- g) realização de estudos adicionais a fim de aprimorar o conhecimento acerca das MNT e estabelecer a prevalência e mortalidade da doença no Brasil.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Relatório Descrito de Investigação de Casos de Infecções por Micobactérias Não Tuberculosas de Crescimento Rápido (MCR) no Brasil no Período de 1998 a 2009**. Brasília, DF. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite\\_micobacteria/relatorio\\_descrito\\_mcr\\_16\\_02\\_11.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite_micobacteria/relatorio_descrito_mcr_16_02_11.pdf)>.

ANTUNES, A. et al. Micobacterioses não-tuberculosas - Das manifestações clínicas ao tratamento. **Arquivos de Medicina**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 25–30, 2012.

BARRETO, A. M. W.; CAMPOS, C. E. D. MICOBACTÉRIAS “ NÃO TUBERCULOSAS ” NO BRASIL. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, [s. l.], v. Vol. 8, n. N° 1, p. 23–32, 2000.

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 Syndr. [s. l.], v. 37, 2003.

BI, S. et al. Sentinel site surveillance of nontuberculous mycobacteria pulmonary diseases in Zhejiang, China, 2011-2013. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 670–671, 2015.

BOLAÑOS, C. A. D. et al. Nontuberculous mycobacteria in milk from positive cows in the intradermal comparative cervical tuberculin test: implications for human tuberculosis infections. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s. l.], n. August 2017, p. 274–279, 2018.

BRASIL. **Normas e Manuais Técnicos: Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2008. Disponível em: <[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_laboratorial\\_tuberculose.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf)>

BROWN-ELLIOTT, B. A.; GRIFFITH, D. E.; WALLACE, R. J. Newly described or emerging human species of nontuberculous mycobacteria. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 187–220, 2002.

BROWN-ELLIOTT, B. A.; JR., R. J. W. Infections Caused by Mycobacterium bovis and Nontuberculous Mycobacteria Other than Mycobacterium avium Complex. In: BENNETT, J. E. et al. (Eds.). **Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition**. 8th. ed. [s.l: s.n.]. p. 2844–2852.

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**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 545–582, 2012.

BROWN-ELLIOTT, B. A.; WALLACE, R. J. Enhancement of Conventional Phenotypic Methods with Molecular-Based Methods for the More Definitive Identification of

Nontuberculous Mycobacteria. **Clinical Microbiology Newsletter**, [s. l.], v. 34, n. 14, p. 109–115, 2012.

CABRAL, D. B.; DE ANDRADE, D. Micobactérias não tuberculosas em cirurgias: Desafio passível de enfrentamento no Brasil. **ACTA Paulista de Enfermagem**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 715–720, 2011.

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**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 106–111, 2018.

CARROLL, K. C. Micobactérias. In: BROOKS, G. F. et al. (Eds.). **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 26. ed. [s.l: s.n.].

CASANOVA, J.-L.; ABEL, L. GENETIC DISSECTION OF IMMUNITY TO MYCOBACTERIA: The Human Model. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 20, p. 581–620, 2002.

CASTRO, E. S. De. **Micobactérias não tuberculosas : aspectos clínicos e epidemiológicos e análise de espécies identificadas pela metodologia PRA**. 2012. [s. l.], 2012.

CLAEYS, T. A.; ROBINSON, R. T. The many lives of nontuberculous mycobacteria. **Journal of Bacteriology**, [s. l.], v. 200, n. 11, 2018.

COSTA, A. R. F. Da et al. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infections in the State of Para, an Endemic Region for Tuberculosis in North of Brazil. **Pulmonary Infection**, [s. l.], n. i, 2012.

COSTA, A. R. F. Da et al. Occurrence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in an Endemic Area of Tuberculosis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 7, 2013.

CRUZ, J. da C. Mycobacterium fortuitum um novo bacilo ácido resistente patogênico para o homem. **Acta Medica**, [s. l.], v. 1, p. 297–301, 1938.

DALEY, C. L. Mycobacterium avium Complex Disease. [s. l.], p. 1–36, 2017.

DE LIMA, C. C. A. M. et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondonia, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], 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**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 393–399, 2013.

DE SOUSA, P. P. et al. Mycobacterium abscessus skin infection after tattooing - Case report. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l.], v. 90, n. 5, p. 741–743, 2015.

DIEL, R. et al. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 49, n. 4, p. 1–11, 2017.

- DORMAN, S. E.; HOLLAND, S. M. Interferon- $\gamma$  and interleukin-12 pathway defects and human disease. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 321–333, 2000.
- FALKINHAM, J. O. Nontuberculous mycobacteria in the environment. **Clinics in Chest Medicine**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 529–551, 2002.
- FALKINHAM, J. O. Current Epidemiologic Trends of the Nontuberculous Mycobacteria (NTM). **Current environmental health reports**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 161–167, 2016.
- FERRAZ, E. M. A cirurgia segura: uma exigência do século XXI. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 281–282, 2009.
- FORBES, B. A. et al. Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. **Clin Microbiol Rev**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 1–66, 2018.
- GOMMANS, E. P. A. T. et al. Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: A retrospective cohort study. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 109, n. 1, p. 137–145, 2015.
- GORDIN, F. M.; JR., C. R. H. Mycobacterium avium Complex. In: BENNETT, J. E. et al. (Eds.). **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition**. 8th. ed. [s.l: s.n.]. p. 2832–2843.
- GRIFFITH, D. E. et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 175, n. 4, p. 367–416, 2007.
- GRIFFITH, D. E.; GIRARD, W. M.; WALLACE, R. J. Clinical Features of Pulmonary Disease Caused by Rapidly Growing Mycobacteria: An Analysis of 154 Patients. **American Review of Respiratory Disease**, [s. l.], v. 147, n. 5, p. 1271–1278, 1993.
- HAWORTH, C. S. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). **Thorax**, [s. l.], v. 72, n. Suppl 2, p. ii1–ii64, 2017.
- HOEFSLOOT, W. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: An NTM-NET collaborative study. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 1604–1613, 2013.
- HORSBURGH, C. R. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria. **Seminars in respiratory infections**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 244–51, 1996.
- HSU, C.-R. et al. A cluster of nontuberculous mycobacterial endophthalmitis (NTME) cases after cataract surgery: clinical features and treatment outcomes. **Eye**, [s. l.], 2018.
- IMPERIALE, B. et al. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria: diagnostic procedures and treatment evaluation in the North of Buenos Aires Province. **Revista Argentina de microbiología**, [s. l.], v. 44, p. 3–9, 2012.

KLANICOVA-ZALEWSKA, B.; SLANA, I. Presence and persistence of *Mycobacterium avium* and other nontuberculous mycobacteria in animal tissues and derived foods: A review. **Meat Science**, [s. l.], v. 98, n. 4, p. 835–841, 2014.

KO, J. et al. Delayed onset *Mycobacterium intracellulare* keratitis after laser in situ keratomileusis. **Medicine**, [s. l.], v. 96, n. 51, p. e9356, 2017.

LEÃO, S. C. Micobactérias. In: SALOMÃO, R. (Ed.). **Infectologia - Bases Clínicas e Tratamento**. [s.l: s.n.].

LEÃO, S. C.; GRINBAUM, R. S. Micobactérias não tuberculosas (MNT). In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (Eds.). **Tratado de Infectologia**. 5ª ed. [s.l: s.n.]. p. 1471–1480.

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**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.

LIMA, A. S. **Fatores e espécies de micobactérias não tuberculosas associadas aos casos de micobacterioses pulmonar e extrapulmonar no estado de Pernambuco**. 2013. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, [s. l.], 2013.

LORENA, N. S. D. O.; DUARTE, R. S.; PITOMBO, M. B. Infecção por micobactérias de crescimento rápido após procedimentos videocirúrgicos - a hipótese do glutaraldeído. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 266–267, 2009.

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

MIRSAEIDI, M. et al. Nontuberculous Mycobacterial Disease Mortality in the United States, 1999–2010: A Population-Based Comparative Study. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e91879, 2014.

MONTEIRO, J. T. C. et al. Aspectos clínicos em pacientes com infecção pulmonar por micobactérias do complexo *Mycobacterium abscessus* na Amazônia brasileira. [s. l.], v. 44, n. 2, p. 93–98, 2018.

NASIRI, M. J. et al. High rates of nontuberculous mycobacteria isolation from patients with presumptive tuberculosis in Iran. **New Microbes and New Infections**, [s. l.], v. 21, p. 12–17, 2018.

OKOI, C. et al. Non-tuberculous Mycobacteria isolated from Pulmonary samples in sub-Saharan Africa - A Systematic Review and Meta Analyses. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–12, 2017.

OLIVIER, K. N. et al. Nontuberculous mycobacteria: I: Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 167, n. 6, p. 828–834, 2003. a.

- OLIVIER, K. N. et al. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 167, n. 6, p. 835–840, 2003. b.
- PARTE, A. C. LPSN – List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (bacterio.net), 20 years on. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 1825–1829, 2018.
- PEDRO, H. da S. P. et al. Isolamento de micobactérias não-tuberculosas em São José do Rio Preto entre 1996 e 2005. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 34, n. 11, p. 950–955, 2008.
- PEDRO, H. da S. P. et al. Epidemiological and Laboratorial Profile of Patients with Isolation of Nontuberculous Mycobacteria. **The International Journal of Mycobacteriology**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 177–183, 2017.
- PUGA, F. G. et al. HIV-negative pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in Southern Brazil: Clinical and microbiological characterization. **Journal of Thoracic Disease**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1903–1911, 2018.
- QUIÑONES, C. et al. An outbreak of *Mycobacterium fortuitum* cutaneous infection associated with mesotherapy: SHORT REPORT. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 604–606, 2010.
- RAHMAN, S. A. et al. Comparative Analyses of Nonpathogenic, Opportunistic, and Totally Pathogenic Mycobacteria Reveal Genomic and Biochemical Variabilities and Highlight the Survival Attributes of *Mycobacterium tuberculosis*. **mBio**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 1–9, 2014.
- RASTOGI, N.; LEGRAND, E.; SOLA, C. The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. **Revue Scientifique et Technique de l'OIE**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 21–54, 2001.
- ROMERO, F. A. et al. Nontuberculous Mycobacterial Infections After Silicone Breast Implant Reconstruction Emphasize a Diversity of Infecting Mycobacteria. **Open Forum Infectious Diseases**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 1–5, 2017.
- RUNYON, E. H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. **The Medical Clinics of North America**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 273–290, 1959.
- SANTIN, M. et al. Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994–2014. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 1091–1094, 2018.
- THOMSON, R. M.; ARMSTRONG, J. G.; LOOKE, D. F. Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. **Chest**, [s. l.], v. 131, n. 4, p. 1166–1172, 2007.
- UEKI, S. Y. M. et al. Micobactérias não-tuberculosas: diversidade das espécies no estado de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Patologia Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 1–8, 2005.

VINNARD, C. et al. Deaths related to nontuberculous mycobacterial infections in the United States, 1999-2014. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1951–1955, 2016.

ZAMARIOLI, L. A. et al. Descriptive study of the frequency of nontuberculous mycobacteria in the Baixada Santista region of the state of Sao Paulo, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 590–594, 2008.

ZWEIJPFENNING, S.; INGEN, J.; HOEFSLOOT, W. Geographic Distribution of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from Clinical Specimens: A Systematic Review. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 39, n. 03, p. 336–342, 2018.

## APÊNDICE A – RESUMO DOS ESTUDOS BRASILEIROS SOBRE PREVALÊNCIA DE MTN. 1991 A 2016.

Período do estudo	Estado	Pacientes (n)	Sexo masculino (%)	Idade média (anos)	Principais MNT isoladas	Infecção pelo HIV	Formas clínicas	Preenchem critérios para doença	Referência
1994-1999	Vários	431	ND	ND	MAC (44,4%) <i>M. kansasii</i> (13,7%) <i>M. fortuitum</i> (10,8%)	42/106 (39,6%)	Pulmonar (60,3%) Outras (39,6%)	24,6%	(BARETO; CAMPOS, 2000)
1993-2011	Rio de Janeiro	174	62,1%	55	<i>M. kansasii</i> (33,9%) MAC (30,4%) <i>M. abscessus</i> (13,2%) <i>M. fortuitum</i> (8%)	17/174 (9,8%)	Pulmonar (100%)	72,9%	(DE MELLO et al., 2013)
1991-1997	São Paulo	1.248	76,1%	ND	<i>M. avium</i> (64,9%) <i>M. kansasii</i> (12,2%) <i>M. gordonae</i> (10,2%) <i>M. fortuitum</i> (3,9%)	744/821 (90,6%)	Pulmonar (48%) Disseminada (29,3%) Outras (15,8%)	12,4%	(UEKI et al., 2005)
1996-2005	São Paulo	216	ND	ND	MAC (57,4%) <i>M. gordonae</i> (10,4%) <i>M. fortuitum</i> (7,9%) <i>M. chelonae</i> (2,5%) <i>M. terrae</i> (2,5%) <i>M. kansasii</i> (2,2%)	ND	Pulmonar (85,2%) Disseminada (12%) Linfadenite (2,8%)	33,3%	(PEDRO et al., 2008)
2000-2005	São Paulo	125	75,2%	ND	<i>M. kansasii</i> (33,6%) MAC (17%) <i>M. fortuitum</i> (13,4%)	52/125 (41,6%)	Pulmonar (100%)	19,2%	(ZAMARIOLI et al., 2008)
2011-2014	São Paulo	211	61,6%	ND	MAC (70,7%) <i>M. gordonae</i> (10,4%) <i>M. abscessus</i> (4,7%) <i>M. fortuitum</i> (3,3%)	Nenhum	Pulmonar (100%)	23,2%	(PUGA et al., 2018)

2000-2009	São Paulo	135	66,7%	ND	MAC (36,3%) <i>M. abscessus</i> / <i>M. massiliense</i> / <i>M. bolletii</i> (17,8%) <i>M. fortuitum</i> (8,9%) <i>M. gordonae</i> (5,9%) <i>M. abscessus</i> (3%)	59/135 (43,7%)	Pulmonar (83,7%) Disseminada (9,6%) Outras formas (6,7%)	94,8%	(PEDRO et al., 2017)
2003-2013	Rio Grande do Sul	100	51%	54,6	MAC (35%) <i>M. kansasii</i> (17%) <i>M. abscessus</i> (15%)	24/100 (24%)	Pulmonar (100%)	74%	(CARNEIRO et al., 2018)
1999-2010	Pará	128	35,6%*	ND	MAC (31,4%) <i>M. massiliense</i> (18,9%) <i>M. simiae complex</i> (19,7%)	ND	Pulmonar (100%)	57,5%	(COSTA et al., 2012)
2010-2011	Pará	38	27,6%*	52,3*	<i>M. massiliense</i> (44,8%) MAC (20,6%) <i>M. abscessus</i> (6,9%).	4/29 (13,8%)	Pulmonar (100%)	76,3%	(COSTA et al., 2013)
2003-2013	Pará	43	30,2%	59,3	<i>M. abscessus</i> (39,5%) Outras (60,5%) – a principal foi MAC	4/43 (9,3%)	Pulmonar (100%)	100%	(MONTEIRO et al., 2018)
2008-2010	Rondônia	45	64,5%	50	<i>M. abscessus</i> (32%) <i>M. avium</i> (17,3%) <i>M. fortuitum</i> (12%)	ND	Pulmonar (100%)	46,7%	(DE LIMA et al., 2013)
1998-2003	Bahia	19	68,4%	48,8	<i>M. chelonae</i> / <i>M. abscessus</i> (58%) MAC (16%) <i>M. fortuitum</i> (11%)	1/19 (5%)	Pulmonar (100%)	74,4%	(MATOS et al., 2004)
2010-2013	Pernambuco	33	66,7%*	51,9*	<i>M. kansasii</i> (57,1%) <i>M. abscessus</i> (19%) <i>M. intracellulare</i> (9,5%) <i>M. fortuitum</i> (9,5%) <i>M. asiaticum</i> (4,8%)	ND	Pulmonar (84%) Outras (16%)	63,6%	(LIMA, 2013)
1998-2008	Ceará	59	62,7%	50,4	<i>M. abscessus</i> (28,5%) <i>M. lentiflavum</i> (18,6%) <i>M. avium</i> (16,6%) <i>M. fortuitum</i> (10,2%) <i>M. smegmatis</i> (10,2%) <i>M. kansasii</i> (6,8%)	4/59 (7%)	Pulmonar (100%)	100%	(CASTRO, 2012)

n: número de pacientes; ND: não descrito; \*: Dados apenas dos pacientes doentes.

## APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

### **ASPECTOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS:**

**PRONTUÁRIO:** \_\_\_\_\_ **DATA NASC:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **IDADE:** \_\_\_\_\_

**SEXO:** ( ) 1. Masculino; ( ) 2. Feminino **NATURALIDADE:** \_\_\_\_\_

**PROCEDÊNCIA:** \_\_\_\_\_

**SITUAÇÃO CONJUGAL:** ( ) 1. Solteiro; ( ) 2. Casado; ( ) 3. União estável; ( )  
4. Divorciado; ( ) 5. Viúvo; ( ) 99. Ignorado

**RAÇA:** ( ) 1. Branco; ( ) 2. Negro; ( ) 3. Pardo; ( ) 4. Amarelo; ( ) 5. Índio; ( )  
99. Ignorado

**ESCOLARIDADE:** ( ) 1. Analfabeto; ( ) 2. Alfabetizado; ( ) 3. Ensino fundamental  
(1ª a 4ª série); ( ) 4. Ensino fundamental (5ª a 9ª série); ( ) 5. Ensino médio incompleto; ( )  
) 6. Ensino médio completo; ( ) Ensino superior incompleto; ( ) Ensino superior  
completo; ( ) 99. Ignorado

**SITUAÇÃO OCUPACIONAL:** ( ) 1. Empregado; ( ) 2. Desempregado; ( ) 3.  
Autônomo; ( ) 4. Empregador; ( ) 5. Outro (especificar): \_\_\_\_\_ ( )  
) 99. Ignorado

**PROFISSÃO:** \_\_\_\_\_ **RENDA: R\$** \_\_\_\_\_ ( ) 99. Ignorado

**ASPECTOS CLÍNICOS:****PRIMEIROS SINTOMAS:** \_\_/\_\_/\_\_\_\_**1º ATENDIMENTO NO HSJ:** \_\_/\_\_/\_\_\_\_ **DIAGNÓSTICO:** \_\_/\_\_/\_\_\_\_**INTERNAÇÃO:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não

Se sim: Data da admissão: \_\_/\_\_/\_\_\_\_; Data da alta: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Caso tenha mais de uma internação, registrar aqui:

---

**MNT IDENTIFICADA:** \_\_\_\_\_**TIPO DE MATERIAL ENVIADO PARA CULTURA:** \_\_\_\_\_**FEZ TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado.

Se sim, descrever perfil de resistência:

---

**CASO:** ( ) 1. Novo; ( ) 2. Retratamento – se sim, quando: \_\_\_\_\_;

( ) 3. Abandono; ( ) 4. Recidiva &lt; 5 anos; ( ) 5. Recidiva &gt; 5anos; ( ) 6. Falha ( ) 99. Ignorado

**FORMA:** ( ) 1. Pulmonar; ( ) 2. Disseminada; ( ) 3. Linfadenite (especificar):

\_\_\_\_\_; ( ) 4. Cutânea e partes moles; ( ) 5. Outra (especificar):

\_\_\_\_\_

**CONDIÇÕES ASSOCIADAS:**

<b>A. MORADOR DE RUA:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado	<b>B. MOROU EM ASILO:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado
<b>C. RECLUSÃO:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado	<b>C. SE RECLUSÃO:</b> _____ anos; ( ) 99. Ignorado
<b>D. TABAGISMO:</b> ( ) 1. Não; ( ) 2. Ex-fumante; ( ) 3. Fumante; ( ) 99. Ignorado	<b>D. SE FUMANTE:</b> _____ anos _____ cigarros/dia; ( ) 99. Ignorado <b>Obs: Considerar ex-fumante apenas se &gt; 1 ano sem fumar</b>
<b>E. DROGAS ILÍCITAS:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado	<b>E. SE SIM, QUAL(IS)?</b> _____; ( ) 99. Ignorado
<b>E. SE DROGA ILÍCITA, QUAL FREQUÊNCIA?</b> _____;	
<b>F. CONSUMO ÁLCOOL:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado	<b>SE ETILISMO, QUAL FREQUÊNCIA?</b> _____
<b>G. JÁ TRATOU TUBERCULOSE:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado Se sim, quando: ___/___/_____ <b>TB FOI CONFIRMADA?</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado <b>SE SIM, QUAL FORMA?</b> ( ) 1. Pulmonar; ( ) 2. Extrapulmonar. Qual? _____ -----	<b>H. DOENÇA PULMONAR PRÉVIA:</b> ( ) 1. Micose; ( ) 2. Neoplasia; ( ) 3. Bronquite crônica; ( ) 4. Bronquiectasia; ( ) 5. Pneumoconiose; ( ) 6. Silicose; ( ) 7. Tuberculose curada; ( ) 8. DPOC; ( ) 9. Fibrose cística; ( ) 10. Outra (especificar): _____ ( ) 99. Ignorado -----
<b>I. PROCEDIMENTOS PRÉVIOS:</b> <b>DIAGNÓSTICOS:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado Se sim, qual e quando? _____	<b>I. PROCEDIMENTOS PRÉVIOS:</b> <b>ESTÉTICOS:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado Se sim, qual e quando? _____ <b>CIRÚRGICOS:</b> ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado Se sim, qual e quando? _____

<b>J. IMUNOSSUPRESSÃO:</b> <input type="checkbox"/> 1. HIV/aids <input type="checkbox"/> 2. Diabetes <input type="checkbox"/> 3. Neoplasia: _____ <input type="checkbox"/> 4. Uso de imunossupressores: _____ <input type="checkbox"/> 5. Doenças auto-imunes: _____	<b>L. HISTÓRIA DE BANHO:</b> <b>PISCINA:</b> <input type="checkbox"/> 1. Sim; <input type="checkbox"/> 2. Não; <input type="checkbox"/> 99. Ignorado <b>AÇUDE:</b> <input type="checkbox"/> 1. Sim; <input type="checkbox"/> 2. Não; <input type="checkbox"/> 99. Ignorado <b>RIO:</b> <input type="checkbox"/> 1. Sim; <input type="checkbox"/> 2. Não; <input type="checkbox"/> 99. Ignorado <b>OUTRO:</b> _____
---	--

**SINTOMAS:****TOSSE:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado*Se Sim, descrever:* ( ) 1. *Seca;* ( ) 2. *Produtiva;* ( ) 99. *Ignorado***FEBRE:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado*Se Sim, descrever:* ( ) 1. *Contínua* ( ) 2. *Intermitente;* ( ) 99. *Ignorado**Há quanto tempo:* \_\_\_\_\_ *dias; Se internado, maior temperatura de admissão (primeiras 24 h):* \_\_\_\_\_**PERDA DE PESO:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado (ver relatório de nutrição)*Se sim, quanto:* \_\_\_\_\_ *kg (representa \_\_\_\_\_ % do peso habitual)***CEFALEIA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**SUDORESE NOTURNA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**ADINAMIA/ASTENIA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**HEMOPTÓICOS:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**HIPOREXIA/ANOREXIA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**DOR TORÁCICA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**DISPNEIA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**LINFADENOPATIA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado*Se sim, especificar a(s) cadeia(s) linfonodal(is):* \_\_\_\_\_**ROUQUIDÃO:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**NÁUSEAS:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**VÔMITOS:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**DIARREIA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**ICTERÍCIA:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado**LESÕES DE PELE:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado*Se Sim, descrever:* \_\_\_\_\_**OUTROS SINTOMAS:**

\_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO:****BAAR:**

**1º ESCARRO:** ( ) 0. Negativo; ( ) 1. Positivo 1+; ( ) 2. Positivo 2+; ( ) 3. Positivo 3+; ( ) 4. Não realizado; ( ) 99. Ignorado **DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**2º ESCARRO:** ( ) 0. Negativo; ( ) 1. Positivo 1+; ( ) 2. Positivo 2+; ( ) 3. Positivo 3+; ( ) 4. Não realizado; ( ) 99. Ignorado **DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**3º ESCARRO:** ( ) 0. Negativo; ( ) 1. Positivo 1+; ( ) 2. Positivo 2+; ( ) 3. Positivo 3+; ( ) 4. Não realizado; ( ) 99. Ignorado **DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**LBA ou ASPIRADO TRAQUEAL:** ( ) 0. Negativo; ( ) 1. Positivo 1+; ( ) 2. Positivo 2+; ( ) 3. Positivo 3+; ( ) 4. Não realizado; ( ) 99. Ignorado

**DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**BAAR OUTRO MATERIAL \_\_\_\_\_:** ( ) 0. Negativo; ( ) 1. Positivo 1+; ( ) 2. Positivo 2+; ( ) 3. Positivo 3+; ( ) 4. Não realizado; ( ) 99. Ignorado

**DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**CULTURA ESCARRO:** ( ) 0. Negativa; ( ) 1. Positiva; ( ) 2. Não realizada; ( ) 99. Ignorada **DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**CULTURA OUTRO MATERIAL \_\_\_\_\_:** ( ) 0. Negativa; ( ) 1. Positiva; ( ) 2. Não realizada; ( ) 99. Ignorada **DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**RAIO-X TÓRAX:** ( ) 0. Normal; ( ) 1. Alterado; ( ) 2. Não realizado; ( ) 99. Ignorado **DATA :** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Se alterado, descrever:** ( ) 1. *Infiltrado Alveolar*; ( ) 2. *Infiltrado Intersticial*; ( ) 3. *Infiltrado Misto*; ( ) 4. *Miliar*; ( ) 5. *Cavitação*; ( ) 6. *Nódulo*; ( ) 7. *Fibrose*; ( ) 8. *Derrame Pleural*; ( ) 9. *Adenomegalia*; ( ) 10. *Calcificação*; ( ) 11. *Outra:*

**TOMOGRAFIA TÓRAX:** ( ) 0. Normal; ( ) 1. Alterado; ( ) 2. Não realizado; ( ) 99. Ignorado **DATA :** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Se alterado, descrever:** ( ) 1. *Infiltrado Alveolar*; ( ) 2. *Infiltrado Intersticial*; ( ) 3. *Infiltrado Misto*; ( ) 4. *Miliar*; ( ) 5. *Cavitação*; ( ) 6. *Nódulo*; ( ) 7. *Fibrose*; ( ) 8. *Derrame Pleural*; ( ) 9. *Adenomegalia*; ( ) 10. *Calcificação*; ( ) 11. *Árvore em brotamento*; ( ) 12. *Outra:* \_\_\_\_\_

**HISTOPATOLÓGICO (SÍTIO: \_\_\_\_\_; DATA : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_)**

**OUTROS:**

---

**TRATAMENTO:**

DATA DE INÍCIO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ESQUEMA UTILIZADO: \_\_\_\_\_

TEMPO DE TRATAMENTO: \_\_\_\_\_ meses

**EVOLUÇÃO LABORATORIAL:**

	Início	Final
Data		
Hemoglobina		
Leucócitos		
Neutrófilos		
Linfócitos		
Plaquetas		
TGO		
TGP		
Bilirrubina Direta		
Bilirrubina Indireta		
Fosfatase Alcalina		
Gama GT		
TAP		
Albumina		
Amilase		
Lipase		
Uréia		
Creatinina		
LDH		

**OUTROS:**

\_\_\_\_\_

**HIV:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não **SE SIM, DATA DIAGNÓSTICO:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**USO DE TARV DURANTE O TRATAMENTO DA MNT:** ( ) 1. Sim; ( ) 0. Não; ( ) 99. Ignorado

**PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS E VIROLÓGICOS (PRÓXIMO AO DIAGNÓSTICO DA MNT,  $\pm$  6 MESES, E NO FINAL DO TRATAMENTO):**

<b>Data</b>		
<b>CD4+</b>		
<b>%CD4+</b>		
<b>CD8+</b>		
<b>%CD8+</b>		
<b>CD4/CD8</b>		
<b>CV</b>		
<b>Log</b>		

**DESFECHO:** ( ) 1. Cura; ( ) 2. Término do tratamento; ( ) 3. Abandono; ( ) 4. Transferência; ( ) 5. Óbito; ( ) 99. Ignorado

**OUTRAS INFORMAÇÕES:**

---

**DATA DA COLETA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**RESPONSÁVEL PELA COLETA:** \_\_\_\_\_

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS ISOLADAS DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ

**Pesquisador:** MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 85047718.0.0000.5054

**Instituição Proponente:** Departamento de Saúde Comunitária

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.600.076

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Dissertação do programa de Pós-graduação em Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará que pretende determinar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Micobactérias Não Tuberculosas (MNT) isoladas provenientes do Hospital de Referência em Doenças Infecciosas do Estado do Ceará, através de estudo retrospectivo, no qual serão revisados os prontuários dos pacientes que tiveram isolamentos de MNT, bem como definir quais são as principais espécies causadoras de doença, sua morbidade e relações com outras doenças, como Tuberculose e infecção pelo vírus HIV, além dos fatores relacionados à mortalidade. O estudo é relevante pois a ausência de um serviço de referência na identificação e caracterização das MNT no Nordeste do Brasil dificulta e retarda ainda mais o diagnóstico desta patologia. Há, ainda, uma carência de informações epidemiológicas, quanto às espécies envolvidas e ao número de casos e formas clínicas. Em relação ao Ceará, não há na literatura um estudo que descreva o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes que tiveram culturas positivas para MNT, o que dá ainda mais importância ao tema deste trabalho.

#### Objetivo da Pesquisa:

Geral:

Investigar a ocorrência de isolamentos de Micobactérias Não Tuberculosas no Hospital de Referência de Doenças Infecciosas do Estado do Ceará no período de 2005 a 2016.

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**CEP:** 60.430-275

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.600.076

**Específicos:**

- Identificar o número de casos de isolamentos de micobactérias não tuberculosas por ano de diagnóstico e o número de óbitos no período;
- Estudar as características clínicas, radiológicas e laboratoriais das micobacterioses não tuberculosas;
- Identificar fatores associados à ocorrência de Micobacterioses Não Tuberculosas;
- Analisar as espécies identificadas de micobactérias não tuberculosas e resposta ao tratamento;
- Evidenciar a mortalidade associada as Micobacterioses Não Tuberculosas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: mínimos por tratar-se apenas de revisão de prontuários, sem intervenção em pacientes. O risco de quebra do sigilo das informações coletadas dos prontuários será minimizado pelos cuidados do pesquisador em seguir as diretrizes e normas contidos nas Resoluções 466/12 e 510/16.

**Benefícios:**

Os resultados deverão gerar uma melhor compreensão das infecções por Micobactérias Não Tuberculosas no Ceará, sua relação com outras doenças, com perfil epidemiológico dos pacientes e fatores relacionados à mortalidade. Além disso, poderão ser identificados fatores que dificultam o diagnóstico desta infecção e suas possíveis consequências, permitindo a atuação na prevenção de desfechos desfavoráveis.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo retrospectivo, analítico, do tipo transversal, no qual serão analisados, do ponto de vista clínico, epidemiológico e laboratorial, os isolamentos de micobactérias não tuberculosas em pacientes (cerca de 50) de ambos os sexos e qualquer idade atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2016. Será realizada busca ativa nos registros do Laboratório de Micobactérias do LACEN por amostras de pacientes em que foram isoladas MNT de sítios diversos, no período entre janeiro de 2005 e dezembro de 2016. Após isso, os prontuários disponíveis destes pacientes serão revisados no HSJ, com preenchimento do instrumento de coleta. Serão analisadas variáveis sócio-demográficas, como idade, sexo, naturalidade e procedência, situação conjugal, cor da pele, grau de escolaridade, situação ocupacional, profissão, renda familiar. Serão analisadas também variáveis clínicas, como sintomas clínicos (descrição e há quanto tempo), necessidade de internação hospitalar, MNT identificada, forma clínica, condições associadas (hábitos ou exposições de risco), resultados das pesquisas de BAAR e culturas, alterações radiológicas e tomográficas, resultado de biópsias e histopatológicos,

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.600.076

exames laboratoriais, doenças pulmonares associadas (doença pulmonar obstrutiva crônica, sequelas de infecções ou neoplasias prévias) ou outras doenças crônicas, condições imunossupressoras (HIV/AIDS, neoplasias, Diabetes Mellitus, uso de imunossupressores), realização de procedimentos cirúrgicos, estéticos ou diagnósticos, exposição a banhos. Serão caracterizadas segundo os critérios estabelecidos, como agente etiológico ou não do quadro clínico. Os critérios utilizados para diagnóstico da forma pulmonar serão os da ATS, sendo necessários dois critérios clínicos/radiológicos e um microbiológico: Critérios clínicos/radiológicos Sintomas pulmonares: opacidades nodulares ou cavitárias na radiografia de tórax, ou uma tomografia de tórax de alta resolução mostrando bronquiectasias multifocais com múltiplos nódulos pequenos; e Exclusão de outros diagnósticos. Critérios microbiológicos: Resultado de cultura positivo de pelo menos duas amostras de escarro expectoradas separadamente. Se o resultado do escarro inicial for não diagnóstico, considerar repetir pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro e culturas; ou Resultado de cultura positivo de pelo menos um lavado broncoalveolar; ou Biópsia pulmonar, transbrônquica ou não, com achados histopatológicos de micobactérias (inflamação granulomatosa ou BAAR) e cultura positiva para MNT ou biópsia com achados histopatológicos de micobactérias e uma ou mais culturas de escarro ou lavado brônquico positivas para MNT. Os dados serão registrados em instrumento específico para posterior formatação em banco de dados. O banco de dados para processamento e análise das variáveis será organizado pela digitação dos questionários em microcomputador, utilizando o programa Excel®, versão 2016. Em seguida os dados serão importados para o programa SPSS®, e assim será realizada a análise estatística. A análise estatística aplicada será do tipo descritiva e analítica. A parte descritiva será procedida para determinar a distribuição das variáveis, sendo feita por meio de medidas de tendência central (média, mínimo e máximo) e de dispersão (desvio-padrão), enquanto a analítica examinou a associação entre os eventos. Na comparação das características da amostra, será utilizado teste de Mann-Whitney para a comparação de médias entre variáveis independentes. Para comparação intra e intergrupos das variáveis quantitativas de desfecho, será realizado teste de Wilcoxon. Para avaliar as variáveis categóricas, será utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher. Para avaliação das correlações entre as variáveis será utilizado o teste de correlação de Spearman. Será utilizado o programa SPSS®, com nível de significância adotado de 5% ( $p < 0,05$ ).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados de forma adequada: carta de encaminhamento ao CEP; Folha de Rosto; Orçamento; Cronograma; Autorização da Instituição; Declaração de Concordância dos

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-275  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8344 **E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.600.076

pesquisadores; Solicitação de Dispensa do TCLE; Termo do Fiel Depositário e Currículo do pesquisador responsável. Conforme solicitado o pesquisador incluiu autorização do LACEN.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não se aplica.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1085312.pdf	10/04/2018 19:58:53		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Lacen.pdf	10/04/2018 19:58:29	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Plataforma_Brasil.pdf	13/03/2018 05:58:41	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Orçamento	orcamento_final.pdf	12/03/2018 06:54:38	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Carta_solicitacao.pdf	10/03/2018 22:19:48	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_uso_dados.pdf	10/03/2018 22:18:35	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Isencaao_onus.pdf	10/03/2018 22:17:55	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Fiel_depositario.pdf	10/03/2018 22:17:06	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_concordancia.pdf	10/03/2018 22:16:27	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_hsj.pdf	10/03/2018 22:14:21	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_Tcle.pdf	10/03/2018 22:13:09	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.600.076

Cronograma	Cronograma.pdf	10/03/2018 22:12:17	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	10/03/2018 22:11:04	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 16 de Abril de 2018

---

**Assinado por:**  
**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br