

Grazielle Conceição Sousa Barboza

Diagnóstico das Micobactérias Não Tuberculosas em Hospital de Alta Complexidade:  
Relevância Clínica

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia  
Belo Horizonte – MG 2020

Grazielle Conceição Sousa Barboza

Diagnóstico das Micobactérias Não Tuberculosas em Hospital de Alta Complexidade: Relevância Clínica

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Silvana Spíndola de Miranda

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Wânia da Silva Carvalho

Belo Horizonte  
2020

B239d Barboza, Grazielle Conceição Sousa.  
Diagnóstico das Micobactérias não Tuberculosas em hospital de alta complexidade [manuscrito]: relevância clínica. / Grazielle Conceição Sousa Barboza. - - Belo Horizonte: 2020.  
79 f.  
Orientador (a): Silvana Spíndola de Miranda.  
Coorientador (a): Wânia da Silva Carvalho.  
Área de concentração: Micobactérias não Tuberculosas.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Micobactérias não Tuberculosas. 2. Infecções por Mycobacterium não Tuberculosas/diagnóstico. 3. Pneumopatias. 4. Hospitais Universitários. 5. Sistema Único de Saúde. 6. Dissertação Acadêmica. I. Miranda, Silvana Spíndola de, Nome. II. Carvalho, Wânia da Silva. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 302



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E  
MEDICINA TROPICAL



## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA **GRAZIELLE CONCEIÇÃO SOUSA BARBOZA**

Realizou-se, no dia 03 de abril de 2020, às 13:30 horas, sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 340ª defesa de dissertação, intitulada "*Diagnóstico das Micobactérias Não Tuberculosas em Hospital de Alta Complexidade: Relevância Clínica*", apresentada por GRAZIELLE CONCEIÇÃO SOUSA BARBOZA, número de registro 2018710596, graduada no curso de CIÊNCIAS BIOLÓGICAS/NOTURNO, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Silvana Spindola de Miranda - Orientadora (UFMG), Profa. Wânia da Silva Carvalho - Coorientadora (UFMG), Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua (UFMG), Profa. Isabela Neves de Almeida (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

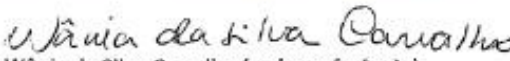
Aprovada

Reprovada

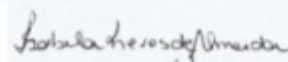
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 03 de abril de 2020.

  
Profa. Silvana Spindola de Miranda (Presidente - web conferência)

  
Profa. Wânia da Silva Carvalho (web conferência)

  
Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua (web conferência)

  
Prof. Isabela Neves de Almeida (web conferência)

Atesto, para os devidos fins, que a defesa de dissertação da aluna GRAZIELLE CONCEIÇÃO SOUZA BARBOZA, intitulada "Diagnóstico das Micobactérias Não Tuberculosas em Hospital de Alta Complexidade: Relevância Clínica", defendida em 03 de abril de 2021, foi composta pela seguinte Comissão Examinadora: Profa. Silvana Spindola de Miranda - Orientadora (UFMG), Profa. Wânia de Silva Carvalho - Coorientadora (UFMG), Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua (UFMG), Profa. Isabela Neves de Almeida (UFMG).

Belo Horizonte, 25 de novembro de 2021.

EDUARDO ANTONIO FERRAZ COELHO  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Infectologia e Medicina Tropical



Documento assinado eletronicamente por Eduardo Antonio Ferraz Coelho, Coordenador(a) de curso de pós-graduação, em 25/11/2021, às 13:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_confirma&id\\_documento\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_confirma&id_documento_externo=0), informado o código verificador 1104948 e o código CRC 3BFC473B.

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

## **Reitora**

Sandra Regina Goulart Almeida

## **Vice Reitor**

Alessandro Fernandes Moreira

## **Pró Reitor de Pós Graduação**

Fábio Alves da Silva Junior

## **Pró Reitor de Pesquisa**

Mário Fernando Montenegro Campos

## FACULDADE DE MEDICINA

## **Diretor**

Humberto José Alves

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

### **Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical**

## **Coordenador**

Eduardo Antônio Ferraz Coelho

## **Subcoordenador**

Antônio Luiz Pinho Ribeiro

## **Colegiado**

Daniel Vitor de Vasconcelos Santos (Titular)

Maria do Carmo Pereira Nunes (Suplente)

Antônio Luiz Pinheiro Ribeiro (Titular)

Ricardo Toshio Fujiwara (Suplente)

Eduardo Antonio Ferraz Coelho (Titular)

Fabiana Simão Machado (Suplente)

Mariângela Carneiro (Titular)

Unai Tupinambás (Suplente)

Mariana Costa Duarte (Titular)

Denise Utsch Gonçalves (Suplente)

Vandack Alencar Nobre Jr. (Titular)

Maria Auxiliadora Parreiras Martins (Suplente)

João Augusto Oliveira da Silva (Discente Titular)

Fernanda Fonseca Ramos (Discente Suplente)

Dedico esta dissertação a todos que me apoiaram, apesar das circunstâncias, em especial ao meu marido Thomaz e irmã Viviane pela paciência, para minha amada sobrinha Elena que trouxe alegria a todos nós e mais em especial ainda pela criação dada pela minha querida tia Elenita, que apesar dos pesares, permitiu que eu pudesse chegar até aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço às professoras Silvana Spíndola de Miranda e Wânia da Silva Carvalho pelo aprendizado.

Aos meus familiares e amigos, aos amigos do Laboratório de Pesquisa em Micobactérias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, em especial à Lida Jouca, Vera Lúcia, Mércia Cristina, Maria de Fátima Mansur e Lucas Benício, que sempre estiveram por perto me dando devido apoio e motivação para seguir os meus sonhos.

Ao apoio dado pelos amigos do Grupo de Pesquisa em Micobactérias e aos amigos do laboratório de Microbactérias da Faculdade de Medicina da UFMG.

Agradeço em também à Professora Isabela Almeida, por toda cooperação e ajuda em todo meu trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao Centro Nacional de Pesquisa (CNPq) pelo apoio financeiro a este projeto.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho



*A educação é a arma mais poderosa que  
você pode usar para mudar o mundo*

*(Nelson Mandela)*

## RESUMO

As micobactérias não tuberculosas são micobactérias diversas que podem estar presentes no solo, água, animais, humanos ou alimentos e atualmente, mais de 180 espécies. A grande maioria destas micobactérias não é patogênica, porém, relatos de infecções têm crescido em todo o mundo ao longo das duas últimas décadas, sendo as espécies *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* e as micobactérias do Complexo *Mycobacterium avium* frequentemente relatadas como as de maior importância clínica, principalmente em pessoas com doenças pulmonares prévias ou imunossuprimidas. Assim, o objetivo desse estudo foi diagnosticar a doença por Micobactérias Não Tuberculosas em Hospital de Alta Complexidade com ênfase na relevância clínica. As amostras utilizadas neste estudo são de janeiro de 2002 a julho de 2019, após aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais. Nesse estudo foram analisadas 138 culturas positivas de *Mycobacterium sp* ou Micobactéria não tuberculosa. Os testes de identificação foram realizados pela Fundação Ezequiel Dias por meio de testes bioquímicos básicos ou pela Análise de Restrição Enzimática do gene *hsp-65*. Após a avaliação desses resultados foram aplicados os questionários aos pacientes ou revisão dos prontuários para obtenção dos dados clínicos e radiológicos. Os critérios da *American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America*, 2007 foram seguidos para o diagnóstico de doença, colonização/contaminação. Durante período analisado houve aumento da identificação de isolados, assim como o de doença por essas micobactérias em pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Dos 138 pacientes, 32 preencheram os critérios para a caracterização de doença. Em 32 amostras, 31 eram pulmonares e uma extrapulmonar (líquido ascítico). As espécies mais encontradas foram as do Complexo *Mycobacterium avium* 34,3% (11/32), seguido *Mycobacterium kansasii* 28,1% (9/32) e o Complexo *Mycobacterium abscessus* 9,3% (3/32), outras 28,1% (9/32). Desses casos, somente 21 pacientes trataram (sete curaram, sete estão em tratamento, quatro foram a óbito e para três pacientes os dados estavam indisponíveis). Foi possível identificar as micobactérias não tuberculosas mais frequentes e diagnosticar a doença por meio dos critérios da *American Thoracic Society*. Também foi observado, que muitos pacientes não foram tratados, possivelmente por desconhecimento desses critérios, o que dificulta o tratamento precoce e a chance de cura.

**Palavras-Chave:** Micobactérias não tuberculosas, Micobactérias atípicas, Infecção

## ABSTRACT

Non-tuberculous mycobacteria are diverse mycobacteria that can be present in soil, water, animals, humans or food and currently, more than 180. The vast majority of these mycobacteria are not pathogenic, however, reports of infections have grown worldwide over the past two decades, with *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* Complex frequently reported as the most important ones, mainly in people with previous or immunosuppressed lung diseases. Thus, the objective of this study was to diagnose the disease by Non-Tuberculous Mycobacteria in a High Complexity Hospital with emphasis on clinical relevance. The study was carried out from January 2002 to July 2019, after approval by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais. In this study, 138 positive cultures of *Mycobacterium sp* or non-tuberculous mycobacteria were analyzed. The identification tests were carried out by the Ezequiel Dias Foundation through basic biochemical tests or Enzyme Restriction Analysis of the *hsp-65* gene. After evaluating these results, questionnaires were applied to patients or medical records were reviewed to obtain clinical and radiological data. The American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, 2007 criteria were followed for the diagnosis of disease, colonization/contamination. During the years studied, there was increase in the identification and diseases by these mycobacteria in patients at Clinical Hospital, Federal University of Minas Gerais. Of the 138 patients, 32 filled the criteria for characterizing disease. In 32 samples, 31 were pulmonary and one extra pulmonary (ascitic fluid). The species most commonly found were those of the *M. avium* Complex 34.3% (11/32), followed by *M. kansasii* 28.1% (9/32) and the *M. abscessus* Complex 9.3% (3/32), others 28.1% (9/32). Of these cases, only 21 patients treated (seven cured, seven are under treatment, four died and three records of the outcome were not found). It was possible to identify the most frequent non-tuberculous mycobacteria and diagnose the disease using the criteria of the American Thoracic Society. It was also observed that many patients were not treated, possibly due to the lack knowledge of these criteria, which hinder early treatment and the chance of cure.

**Key words:** Non-Tuberculous Mycobacteria, Atypical Mycobacteria, Infection

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ATS American Thoracic Society

AIDS *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

BAAR bacilos álcool-ácido resistentes

β-gal Beta-galactosidade

CLSI *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CMTB Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

DPOC Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DNA Ácido Desoxirribonucléico

EUCAST *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

FM Faculdade de Medicina

FUNED Fundação Ezequiel Dias

IDSA *Infectious Diseases Society of America*

HC/UFGM Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

H Isoniazida

LBA Lavado brônquico alveolar

LBMSM Laboratório de Biologia Molecular e Saúde Pública

LACEN-MG Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais

LPM/FM Laboratório de Pesquisa em Micobactérias da Faculdade de Medicina

LJ Lowestein-Jessen

LPM Laboratório de Pesquisa em Micobactérias

LRN Laboratórios de Referência Nacional

LRR Laboratórios de Referência Regional

MAC *Mycobacterium avium Complex* / Complexo *Mycobacterium avium*

MIC *Minimal Inhibitory Concentration*

MG Minas Gerais

MNT Micobactérias Não Tuberculosas

*M. Mycobacterium*

MSP *Mycobacterium sp.*

NaCl Cloreto de sódio

NRA *nitrate reductase assay*

OMS Organização Mundial de Saúde

PCR Reação em Cadeia da Polimerase

PNB Ácido Paranitrobenzóico

PRA-*hsp 65 Polimerase Chain Reaction Restriction Analysis of the gene hsp65*

PZA Pirazinamida

R Rifampicina

RX Raio X

SUS Sistema Único de Saúde

TB Tuberculose

TCAR Tomografia computadorizada de alta resolução

TCH Ácido 2-tiofenocarboxílico

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TI Teste de identificação

TS Teste de sensibilidade

TRM Teste rápido molecular

TTO Tratamento

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

WGS *Whole Genome Sequencing*

ZN Ziehl Neelsen

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1:** Classificação de espécies de MNT de acordo com sua patogenicidade

**Quadro 2:** Testes para identificação de MNT de crescimento lento mais frequentemente utilizados

**Quadro 3:** Testes para identificação de MNT de crescimento rápido mais frequentemente utilizados

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1:** Seleção do estudo (n=138)

**Figura 2:** Distribuição de MNT e MSP isoladas e pacientes infectados do Hospital das Clínicas da UFMG, 2002-2019 (n=138)

**Figura 3:** Espécies de MNT identificadas de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG, 2002-2019 (n=69)

**Figura 4:** Espécies de MNT isoladas de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG, 2002-2019 (n=32)

**Figura 5:** MNT mais frequentes de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG, 2002-2019 (n=32)

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1:** Características sociais e clínicas dos pacientes com doença causada por MNT (n=32)

**Tabela 2:** Sintomas dos pacientes com doença causada por MNT (n=32)

## SUMÁRIO

<b>1.0 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2.0 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>19</b>
<b>3.0 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
3.1 Objetivo geral .....	20
3.2 Objetivos específicos .....	20
<b>4.0 METODOLOGIA</b> .....	<b>21</b>
4.1 Aspectos éticos .....	21
4.2 Amostragem e local do estudo.....	21
4.3 Critérios de Inclusão .....	21
4.4 Critérios de Exclusão .....	21
4.5 Critérios da ATS/IDSA 2007 .....	22
4.6 Critérios para doença extrapulmonar causada por MNT .....	22
4.7 Recomendações Thorax,2017.....	23
4.8 Rotina de Funcionamento do LPM/FM/UFMG .....	25
4.9 Isolamento bacteriano .....	25
4.10 Técnicas moleculares para identificação de micobactérias.....	25
4.10.1 Testes fenotípicos.....	25
4.10.2 Teste molecular .....	26
4.10.3.1Análise de Restrição Enzimática do gene hsp-65 (PRA- <i>hsp65</i> <sup>®</sup> ) .....	26
<b>5.0 NOTA EXPLICATIVA</b> .....	<b>29</b>
5.1 Artigo .....	30
<b>6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>43</b>
<b>7.0 PERSPECTIVAS</b> .....	<b>43</b>
<b>8.0 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>44</b>
<b>9.0 ANEXOS</b> .....	<b>48</b>
9.1 Anexo A – Folha de Aprovação no Comitê de Ética.....	48
<b>10 APÊNDICES</b> .....	<b>53</b>
10.1 Apêndice 1 – Termo de Consentimento esclarecido.....	53
10.2 Apêndice 2 – Questionário Clínico.....	57



## 1.0 INTRODUÇÃO

As micobactérias compõem o gênero bacteriano *Mycobacterium* caracterizado principalmente pelo perfil tintorial álcool ácido resistente, pela morfologia bacilar e pela divisão em dois grandes grupos: espécies pertencentes ao Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) e as Micobactérias Não Tuberculosas (MNT). O *Mycobacterium leprae* não é subdividido em nenhum dos grupos, pois não apresenta crescimento *in vitro* (BRASIL, 2010).

As MNT são um grupo grande e diversificado de micobactérias, sendo descritas mais de 180 espécies (Weygaerde, 2019). São divididas em dois grupos de acordo com seu tempo de crescimento, sendo consideradas bactérias de crescimento lento, isto é, requer mais de sete dias para formar colônias, enquanto o segundo grupo é composto por bactérias de crescimento rápido, com até sete dias para formar colônias. Outras divisões são devido à sua característica fenotípica, podendo ser fotocromógenas, que desenvolvem pigmento amarelo somente quando expostas à luz, escotocromógenas cujas culturas desenvolvem pigmento tanto em presença de luz como no escuro e acromógenas, cujas culturas não produzem pigmento. (Grupta 2018, BRASIL, 2010).

Dentro das MNT, ainda existe a divisão de grupos, sendo que o Complexo *M. avium* (MAC) agrupa as espécies *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium avium subespécie paratuberculosis*, e *Mycobacterium scrofulaceum*. O Complexo *Mycobacterium terrae* contém as espécies *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium nonchromogenicum* e *Mycobacterium triviale*. Para as micobactérias de crescimento rápido, foram criados três grupos, sendo eles o grupo *Mycobacterium fortuitum* composto pelas espécies *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium senegalense*, *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium septicum*, *Mycobacterium houstonense* e *Mycobacterium bonickei*; o segundo grupo do *Mycobacterium chelonae* formado pelas espécies *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium immunogenum* e o terceiro grupo do *Mycobacterium smegmatis*, pelas espécies *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium wolinskyi*, *Mycobacterium godii*. (BRASIL, 2010).

A característica da sua parede celular ácido micólica, rica em lipídios faz com que as MNT possuam resistência a diversos ambientes e sua capacidade hidrofóbica permite a sua concentração em gotículas de água, resistência a uma grande quantidade de desinfetantes e a adesão a tubulações de encanamentos devido a sua capacidade de gerar biofilme, que garante com que a micobactéria tenha uma maior adesão a rochas e vegetais. Esses fatores contribuem para o crescimento de MNT em sistemas de distribuição de água e encanamentos, já que além desses fatores, as MNT também crescem em baixas concentrações de carbono orgânico e

metabolizam complexos compostos orgânicos que não são metabolizados por outros microrganismos da água potável. São encontradas MNT também em protozoários e amebas, assim como em macrófagos animais. Devido a estas características, as espécies de MNT têm sido isoladas de diversas fontes ambientais como em águas, solos, poeiras, vegetais e animais (Falkinham JO, 2015, Li Y, 2016, Weygaerde, 2019). Algumas espécies também são encontradas na própria microbiota epidérmica e dos tratos respiratório e gástro-intestinal dos seres humanos, caracterizando colonização (BRASIL (2010). Em águas de maior turbidez são encontradas uma maior quantidade de MNT, provavelmente por causa da capacidade de adesão das bactérias às partículas de solo, influenciada pela hidrofobicidade. Assim, ao se diminuir a turbidez da água, diminui-se também a quantidade de MNT. Filtros a princípio podem ser eficazes para a eliminação das MNT da água, porém com o tempo, devido à característica da membrana e da preferência da bactéria por materiais com compostos orgânicos, o filtro passa a ser fonte de carbono e nutrientes para as micobactérias (Coelho, 2017).

Apesar da baixa patogenicidade para os seres humanos, as MNT podem causar doenças em pacientes com doenças pulmonares prévias tais como, silicose, bronquiectasias, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), entre outras, além dos que vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e outras doenças imunossupressoras (Li Y, 2016, Henkle E, 2015; Floto, 2015; Marras TK, 2016). As espécies mais patogênicas e as raramente patogênicas em humanos estão descritas no Quadro 1.

Relatos de infecções causadas por MNT têm crescido em todo o mundo ao longo das duas últimas décadas (Brown-Elliott, 2012). A forma pulmonar é a mais comumente encontrada, com altas taxas de incidência e prevalência em todo mundo, incluindo todas as regiões dos Estados Unidos da América e Canadá. Os isolados de MNT são encontrados com frequência diferente em cada região, sendo as micobactérias do *Complexo Mycobacterium avium* (MAC) as isoladas com maior frequência e também os maiores agentes causadores de doença, juntamente às espécies do *M. abscessus*, comuns na Ásia e na Oceania. (Brown-Elliott, 2012; Carneiro, 2018, Zweijpfenning S, 2018). No Brasil, há poucos estudos sobre doença pulmonar por MNT, e sua prevalência ainda não é muito bem conhecida, porém nestes estudos é mostrado que o *Mycobacterium kansasii* é a segunda micobactéria maior causadora de doença, atrás apenas do MAC. (BRASIL, 2010; Carneiro, 2018; Barboza, 2018; Senna, 2011; Miranda, 2009). Atualmente, 32 espécies de MNT são consideradas causadoras de doença em humanos ou animais, sendo os pulmões o sítio mais comum acometido pelas MNT (Weygaerde, 2019), porém, a doença pode acometer também outros órgãos como a adenite ou linfadenite cervical, que é uma doença linfática causada por MNT comum em crianças entre 1 e 5 anos de idade, sendo raramente encontrada em adultos que não vivem com o HIV.

**Quadro 1:** Classificação de espécies de MNT de acordo com sua patogenicidade

<b>MNT potencialmente patogênicas</b>	<b>MNT raramente patogênicas</b>
<i>M. abscessus</i>	<i>M. agri</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. aurum</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. branderi</i>
<i>M. avium subsp. Paratuberculosis</i>	<i>M. chitae</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. duvalli</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. fallax</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. flavescens</i>
<i>M. genavense</i>	<i>M. gastri</i>
<i>M. xenopi</i>	<i>M. gordonae</i>
<i>M. immunogenum</i>	<i>M. hassiacum</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. mageritense</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. neoaurum</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. phlei</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. phlei</i>
<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. porcinum</i>
<i>M. peregrinum</i>	<i>M. pulveris</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. shimoidei</i>	<i>M. terrae</i>
<i>M. ulcerans</i>	<i>M. triviale</i>
<i>M. szulgai</i>	<i>M. vaccae</i>

(Bombarda Et. Al, 2008)

Na pele, várias espécies de MNT podem causar doença cutânea, principalmente *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium marinum* e

*Mycobacterium ulcerans*. Estas lesões podem ser causadas por infecções intravenosas ou peritoneais, abscessos pós-injeção ou infecções após cirurgias (Secretaria Estadual de SP\_2005, ATS/IDSA, 2007). Algumas das subespécies de *M. abscessus* são responsáveis por diversas infecções de pele, tecidos moles e oculares, causando doenças como a ceratite. Essas ceratites é uma forma pouco frequente, como descrito no relato de caso em 2019 em um Hospital Geral de Alta Complexidade (Silva, S.C, 2020). A doença disseminada está mais relacionada a pacientes imunossuprimidos e com a Síndrome da Imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS*), sendo que isolados mais encontrados nesses casos foram micobactérias do MAC, *M. chelonae*, *M. kansasii*, *M. hemofillum*, *M. abscessus* e *M. escrofulaceum* (Coelho, 2017). Em relação as infecções por MNT no trato urinário, é necessária uma atenção aos critérios clínicos e laboratoriais, pois a caracterização de doenças nestes casos é difícil, pois a urina é um material que possui elevada possibilidade de contaminação, devido as MNT saprófitas comumente encontradas na uretra terminal (Secretaria Estadual de SP, 2005).

A doença por MNT requer diagnóstico específico para a definição do esquema terapêutico, já que diferentes espécies de MNT requerem terapias distintas (Carneiro, 2018). De acordo com a ATS/IDSA (2007) devem ser considerados os critérios clínicos, microbiológicos e radiológicos para avaliação de pacientes com suspeita de doença causada por MNT, sendo que, a avaliação mínima de um paciente com MNT pulmonar deve-se incluir a radiografia de tórax ou, na ausência de cavitação, tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR), duas ou mais amostras de escarros para análise de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) com cultura positiva ou uma cultura positiva de lavado brônquico, lavado bronco alveolar (LBA), além da exclusão de outras doenças como tuberculose (Thorax, 2017).

A decisão de iniciar o tratamento depende de vários fatores, como comorbidades, gravidade da doença causada pela MNT ou o risco da progressão da doença. Devido à esta complexidade, indivíduos podem necessitar de um período de avaliação longitudinal (sintomas, mudança radiológica e resultado de cultura das micobactérias) para decidir sobre o tratamento da MNT. (Thorax 2017).

O tratamento recomendado para MNT envolve múltiplos medicamentos, portanto, o risco de reações adversas a medicamentos e/ou toxicidades é relativamente alto. Além disso, o regime terapêutico ideal ainda não foi bem estabelecido. O tratamento da doença por MNT é complexo e requer grande experiência clínica do profissional (ATS/IDSA, 2007; Thorax, 2017).

A identificação das MNT envolve métodos micobacteriológicos (baciloscopia e cultura) e de biologia molecular por meio da análise de fragmento de PCR do gene *hsp65* (Polimerase Chain Reaction Restriction Analysis of the gene *hsp65*-PRA) (BRASIL, 2010). No Brasil a

identificação é realizada pelo Laboratório de Referência Nacional (LRN) ou Laboratórios de Referência Regional (LRR). A sequência de métodos para identificação é composta de testes para separação do CMTB das MNT, testes para diferenciação das espécies do CMTB e testes para identificação das MNT. Quando não identificadas, as micobactérias são reportadas como *Mycobacterium* sp. (MSP). Os métodos de identificação consistem em análises macroscópicas, avaliação das pigmentações da colônia e análises microscópicas, formação de corda, sendo que as MNT não possuem fator formador de corda. O crescimento da cultura em meio Lowestein-Jessen (LJ) com o Ácido Paranitrobenzóico (PNB) também é um método de triagem para separar das MNT do CMTB (BRASIL, 2010).

Em relação ao diagnóstico laboratorial, para a maioria das MNT, os testes de sensibilidade convencionais *in vitro* (método das proporções em meio de sólido Lowenstein-Jensen e no BACTEC<sup>TM</sup>MGIT<sup>TM</sup>960 system) não são padronizados. De acordo com a ATS/IDSA, o método padrão para o teste de sensibilidade das MNT é a *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC), descrito pelo Instituto de Normas Clínicas e de Laboratório (CLSI) que definiu critérios e estabeleceu os pontos de corte para os fármacos utilizados no tratamento tais como, macrolídeos, aminoglicosídeos, linezolida, quinolonas, sulfonamidas e tetraciclina (Brown-Elliott, 2012). Já o Comitê Europeu de Teste de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) estabeleceu um subcomitê para realizar o desenvolvimento do sequenciamento inteiro das micobactérias (*whole genomic system* - WGS). O WGS possui evidências de grande desempenho como uma ferramenta para inferir com precisão a sensibilidade antimicrobiana aos fármacos. Essa avaliação revelará se os marcadores genéticos de resistência aos fármacos poderão ser usados para orientar a tomada de decisão clínica. (Ellington Et.al,2017).

## 2.0 JUSTIFICATIVA

Relatos de infecções causadas por MNT têm crescido em todo o mundo ao longo das duas últimas décadas (Brown Elliot, 2012), sendo de grande importância a sua correta identificação, a devida correlação com os dados clínicos, microbiológicos e radiológicos, para a condução do tratamento para a cura do paciente.

O diagnóstico microbiológico ainda é demorado, com probabilidades de grandes falhas, sendo que muitos dos isolados não são identificados pelo TI, portanto é necessária uma análise dos métodos mais eficazes para identificação.

Ao se tratar de pacientes de um Hospital de Alta Complexidade que atende indivíduos de todo o Estado de Minas Gerais com casos raros e graves, a identificação correta da doença favorece o tratamento adequado e pode diferenciar outros diagnósticos.

### **3.0 OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Diagnosticar doença por Micobactérias Não Tuberculosas em Hospital de Alta Complexidade com ênfase em sua relevância clínica.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Coletar os dados Clínicos e radiológicos por meio de aplicação de questionários e análise de prontuários de pacientes que possuíam cultura positiva para MSP ou MNT.

Analisar os resultados de Teste de Identificação de espécies de MNT realizados pela FUNED.

Correlacionar os resultados clínicos, microbiológicos e radiológicos dos casos de MNT para diagnóstico da doença de acordo com os critérios da ATS/IDSA.

## **METODOLOGIA DETALHADA**

### **4.1 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer 2.843.437 (CAAE 93672218.8.0000.5149) como parte do projeto intitulado “Avaliação de métodos laboratoriais para identificação e de novos testes de sensibilidade das micobactérias não tuberculosas” sendo autorizada a utilização dos isolados para estudo, avaliação de prontuários e aplicação de questionário clínico em pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG (Anexo A). O Termo de Consentimento Esclarecido (TCLE) aplicado aos pacientes durante os questionários se encontra como Apêndice 1.

### **4.2 Amostragem e local do estudo**

Trata-se de um estudo de conveniência utilizando resultados de teste de identificação realizados pela Funed para MNT e MSP de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG, por meio de métodos fenotípicos ou moleculares.

Os dados clínicos foram coletados por meio de aplicação de questionários (Apêndice 2) no ambulatório do HC e de análise de prontuários dos pacientes com resultados para MNT ou MSP no período de janeiro de 2002 a julho de 2019.

### **4.3 Critérios de Inclusão**

Pacientes com cultura positiva para MNT e MSP e teste de identificação realizado pela FUNED.

As MSP foram incluídas somente quando as colônias tinham características morfológicas de MNT.

### **4.4 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos dos estudos pacientes com resultados positivos para o Complexo *M. tuberculosis*, pacientes sem prontuário, pacientes menores de 18 anos de idade e pacientes com resultados de exames com MSP, porém tratadas como TB e curadas.

### **4.5 Critérios da ATS/IDSA 2007**

Os critérios devem ser ambos: clínicos e microbiológicos



**Clínico:**

1. Sintomas pulmonares, radiografia de tórax que demonstre opacidades nodulares ou cavitárias ou Tomografia Computadorizada de Tórax (TCT) que demonstre bronquiectasias multifocais com múltiplos pequenos nódulos, **E**
2. Exclusão apropriada de outros diagnósticos.

**Microbiológico:**

1. Resultado de cultura positiva de pelo menos duas amostras de escarro. Se não tiver o diagnóstico, considerar repetir a coleta de escarro e realizar a baciloscopia e a cultura, **OU**
2. Cultura positiva de pelo menos um lavado brônquico, **OU**
3. Uma biópsia transbrônquica ou pulmonar com características histopatológicas que mostrem inflamação granulomatosa ou baciloscopia positiva e cultura positiva para MNT, ou Biópsia com características histopatológicas que mostrem inflamação granulomatosa ou baciloscopia positiva, e um ou mais escarros ou lavado brônquico com cultura positiva para MNT.
4. O especialista deve ser consultado quando MNT são encontradas com pouca frequência ou que geralmente representam contaminação ambiental.
5. Pacientes com suspeita de doença pulmonar MNT, mas que não atenderam aos critérios diagnósticos devem ser seguidos até que o diagnóstico esteja firmemente estabelecido ou excluído.
6. O estabelecimento do diagnóstico de MNT não necessariamente deverá ser instituída a terapia, pois a decisão deve ser avaliada pelo risco ou benefício individual de cada paciente para início do tratamento.

**4.6 Critérios para doença extrapulmonar causada por MNT (critérios da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, 2005)**

1. Pele e tecidos moles: Isolamento da mesma espécie provenientes do sítio acometido. Em casos de nódulo fechado e vários nódulos é necessária uma cultura positiva por aspiração ou biópsia.
2. Linfadenite: Isolamento da mesma espécie provenientes do sítio acometido, sendo uma cultura por punção com agulha ou gânglio por excisão cirúrgica e em caso de secreção de gânglio são necessárias três culturas positivas.

3. Globo ocular: Isolamento da mesma espécie provenientes do globo ocular, sendo três culturas positivas da lesão coletadas em dias distintos.
4. Doença do trato geniturinário: As doenças são raras, alguns estudos descrevem a ocorrência em pacientes imunossuprimidos, sendo necessárias três culturas positivas de urina obtidas por meio de três amostras coletadas pela manhã em dias distintos.
5. Doença disseminada: Geralmente em ocorre em pacientes imunossuprimidos, sendo necessário o isolamento de uma cultura positiva em amostra de sangue ou medula óssea ou biópsia. No caso da amostra negativa, está indicada a coleta de uma segunda amostra.

### **Recomendações Thorax, 2017**

1. Escarro, escarro induzido, lavagens brônquicas, lavagem bronco alveolar ou transbrônquica e amostras de biópsia podem ser usadas para avaliar indivíduos suspeitos de apresentarem doença pulmonar causada por MNT e sempre que possível, utilizar amostragem menos invasiva. As amostras respiratórias devem ser processadas dentro de 24 horas de coleta (ou refrigerado a 4 ° C, se são esperados atrasos).
2. Todos os isolados de MNT de amostras respiratórias devem ser identificados para pelo menos o nível de espécie, utilizando métodos moleculares ou técnicas de espectrometria de massa. Os isolados de *M. abscessus* devem ser analisados usando técnicas moleculares apropriadas. Se houver suspeita de transmissão de pessoa a pessoa, os isolados devem ser digitados, preferencialmente usando a sequenciação do genoma inteiro.
3. Um mínimo de duas amostras de escarro coletadas em dias diferentes deve ser enviado para a cultura de micobactérias ao investigar um indivíduo suspeito de ter doença pulmonar por MNT. Indivíduos com suspeita de doença pulmonar por MNT cujas amostras de escarro são sempre negativas para a cultura de micobactérias devem ter amostra de lavagem brônquicas enviada para a cultura micobacteriana.
4. Indivíduos com suspeita de doença pulmonar por MNT os que não possuem escarro devem realizar lavagens brônquicas para cultura de micobactérias. As biópsias transbrônquicas não devem ser realizadas rotineiramente em indivíduos com suspeita de doença pulmonar por MNT.
5. Uma radiografia de tórax e uma tomografia computadorizada deve ser realizada em indivíduos suspeitos de ter doença pulmonar por MNT.
6. Não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de testes sorológicos para diagnóstico e monitoramento de indivíduos com doença pulmonar por MNT. Varredura de

emissão de pósitrons, testes cutâneos e ensaios interferon gama não devem ser utilizados na avaliação de indivíduos com suspeita de doença pulmonar por MNT.

7. A decisão de iniciar o tratamento deve ser influenciada pela severidade da doença pulmonar por MNT, o risco de progressão progressiva da doença pulmonar causada por MNT, presença de comorbidade e os objetivos do tratamento.

8. Os indivíduos podem exigir um período de avaliação longitudinal (sintomas, alteração radiológica e resultados de cultura micobacteriana) para informar as decisões de tratamento com MNT.

9. O interferon gama não é recomendado como terapia adjuvante em indivíduos com doença pulmonar por MNT sem imunodeficiência que afeta a sinalização do interferon gama intrínseco. *M. vaccae* não é recomendado como terapia adjuvante em indivíduos com doença pulmonar por MNT.

10. Devem ser enviadas amostras de escarro para cultura de micobactérias a cada quatro de 12 semanas durante o tratamento e por 12 meses após completar o tratamento para avaliar a resposta microbiológica. Se houver dúvida sobre a persistência da infecção por MNT, apesar culturas de escarro negativa, solicitar amostra de lavagem brônquica.

11. Em indivíduos sem escarro, uma tomografia seguida por uma amostra lavagem brônquica após 6 e 12 meses de tratamento podem ser usados para avaliar a resposta microbiológica ao tratamento.

12. Atualmente, são utilizados esquemas antibióticos combinados frequentemente associados a toxicidade significativa que requer administração prolongada e, principalmente, no caso de *M. abscessus* frequentemente falham. Ainda existem desafios consideráveis na coordenação e financiamento de estudos multicêntricos de novos medicamentos ou novas combinações de medicamentos existentes para infecções por MNT.

#### 4.8 Rotina de Funcionamento do LPM/FM/UFMG

Neste laboratório é realizada a baciloscopia pelo método de coloração *Ziehl Neelsen* (ZN) ou fluorescência Auramina “O” (AU) em amostras provenientes do HC/UFMG. Para o método de descontaminação, é utilizado o N -Acetyl L-Cisteína (NALC). (BRASIL, 2010).

A cultura é realizada em meio sólido *Loweinstein- Jensen* (LJ), utilizando quatro tubos, sendo dois tubos sem fármacos, um contendo Ácido Paranitrobenzóico (PNB) e outro contendo Ácido 2-tiofenocarboxílico (TCH). (BRASIL, 2010).

É realizado também o Teste Rápido Molecular (TRM) para detecção das bactérias do CMTB, além da resistência à rifampicina (R) pelo equipamento GeneXpert® da *Cepheid Biotechnology Medical devices*® (Leão, 2004; BRASIL, 2010; CEPHEID INNOVATION MANUAL, 2014)

#### 4.9 Isolamento Micobacteriano

Os isolados provenientes da rotina do Laboratório de Micobactérias na Faculdade de Medicina da UFMG são encaminhados para a FUNED para teste de identificação (TI) de *M. tuberculosis* e MNT, e teste de sensibilidade (TS) aos fármacos quando *M. tuberculosis*. Quando identificado MNT e solicitado pelo médico, esse isolado é encaminhado para a Fiocruz-Rio de Janeiro, para a realização do MIC.

#### 4.10 Técnicas de identificação de micobactérias

##### 4.10.1 Teste fenotípico

A diferenciação da cultura de CMTB da MNT pelos testes fenotípicos podem ser realizados por meio de: análise microscópica da cultura, análise macroscópica, inibição de crescimento em meio de LJ-PNB e teste da Niacina. (BRASIL, 2010).

A análise microscópica consiste na confecção de um esfregaço em lâmina de vidro a partir de uma amostra da colônia para avaliar a pureza da cultura, presença de BAAR e a formação de corda. (BRASIL, 2010).

A análise macroscópica consiste na avaliação da morfologia e pigmentação das colônias. Morfologia: lisa, rugosa, opaca ou transparente; Pigmentação: creme, marrom, amarela, laranja, branca entre outras. (BRASIL, 2010).

O método de inibição consiste em inibir o crescimento das micobactérias contendo PNB, pois as espécies do CMTB não crescem nesse meio (BRASIL, 2010).

Além dos testes bioquímicos descritos nos Quadros 2 e 3.

## 4.10.2 Teste molecular

### 4.7.2.1 Análise de Restrição Enzimática do gene *hsp-65* (PRA-*hsp65*<sup>®</sup>)

A Análise de Restrição Enzimática do gene *hsp-65*, o PRA-*hsp65*, consiste na análise de um gene que está presente em todas as espécies de micobactérias e estas são discriminadas pela existência de polimorfismos gerados por substituições em sítios de restrição. O método PRA é baseado na amplificação de um fragmento de 441 pares de bases deste gene que codifica a proteína do choque térmico *hsp-65*, seguida de digestão desse fragmento amplificado por duas enzimas de restrição, BstEII e HaeIII. Estas substituições geram diferentes perfis de restrição na eletroforese, e a comparação dos perfis com um algoritmo ou um banco de dados permite a identificação da espécie/subespécie presentes no material. Esse método permite diferenciar a maioria das espécies de MNT, mas não as do CMTB (Leão SC, 2004; BRASIL, 2010, CEPHEID INNOVATION MANUAL, 2014).

Os dados coletados nos questionários foram preenchidos no programa IBM SPSS Statistics versão 22 e a análise descritiva, calculando a frequência dos dados, foi realizada pelo programa SAS (Statistical Analysis Software) versão 9.4.

**Quadro 2:** Testes para identificação de MNT de crescimento lento mais frequentemente utilizados

Espécie	Pigmento	PNB	Ácido píctico	Agar comun	NaCl 5%	PZA	Aril		Tween 80	β – gal	Telurito		Nitrito	Urease	25°C	45°C
							3 dias	15 dias			3 dias	9 dias				
<i>M. avium</i>	A	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+/-	-
<i>M.intracelulare</i>	A	+	-	-	-	+	+/-	+/-	-	-	+	+	-	-	+	+/-
<i>M. terrae</i>	A	+	-	-	-	+/-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-
<i>M. triviale</i>	A	+	-	-	+	+/-	+/-	+/-	+	-	-	+	-	-	+	-
<i>M. nonchromogenicum</i>	A	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
<i>M. celatum</i>	A	+	-	-	-	+/-	-	+	-	ND	-	-	-	-	+	+
<i>M. malmoense</i>	A	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+/-	+	-
<i>M. kansasii</i>	F	+/-	-	-	-	-	+/-	+	+	-	-	-	+	+	+	-
<i>M. marinum</i>	F	+/-	-	+	-	-	-	+	+/-	-	-	-	-	+	+	-
<i>M. asiaticum</i>	F	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+/-
<i>M. simiae</i>	F	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-
<i>M. lentiflavum</i>	E	+	-	-	ND	+/-	-	+/-	-	ND	-	ND	-	-	+	-
<i>M. gordonae</i>	E	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. szulgai*</i>	E/F	+	-	-	-	+	-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+	+	+	-
<i>M. scrofulaceum</i>	E	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+/-	+	+	+/-
<i>M. xenopi</i>	E/A	+/-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+

Adaptado conforme Manual BRASIL,2010.

A= acromógena F= fotocromógena, E= escotocromógena; + >85% dos isolados são positivos; - < 15% dos isolados são positivos; +/- 50-85% dos isolados são positivos; \* Fotocromógena a 25°C; ND =não definido.

**Quadro 3:** Testes para identificação de MNT de crescimento rápido mais frequentemente utilizados.

Espécie	Pigmento	PNB	Ácido pírico	Agar comum	NaCl 5%	Aril (3 dias)	$\beta$ -gal	Ferro	Nitrato	Manitol	Inositol	Citrato	25°C	45°C
<i>M. aurum</i>	E	+	+	+	V	V	-	+	V	+	+	+	+	+
<i>M. neoaurum</i>	E	+	+	+	ND	-	-	ND	+	+	+	+	+	-
<i>M. flavescens</i>	E	+	+	+	+	-	-	-	+	V	-	-	+	V
<i>M. phlei</i>	E	+	+	+	+	-	+	+	V	+	-	-	V	+
<i>M. chelonae</i>	A	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-
<i>M. abscessus</i>	A	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. fortuitum</i>	A	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	V
<i>M. peregrinum</i>	A	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-
<i>M. immunogenum</i>	A	+	ND	ND	-	+	ND	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. mucogenicum</i>	A	+	+	+	-	+	-	-	V	+	-	+	+	-
<i>M. smegmatis</i>	A	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. wolinskyi</i>	A	+	+	+	+	-	ND	+	+	+	+	V	+	+

Adaptado conforme Manual BRASIL,2010.

A=acromógena, F= fotocromógena, E= escotocromógena; + >85% das cepas são positivas; - < 15% cepas são positivas; V= variável; ND = não definido.

## 5.0 NOTA EXPLICATIVA

Seguindo as orientações do Programa de Pós-Graduação Ciências em Saúde: Infectologia e Medicina Tropical os resultados e discussões serão apresentados em formato de artigo. Como pré-requisito para a defesa de dissertação do mestrado esta deve conter pelo menos um artigo a ser submetido para revista indexada, Qualis B1.

O artigo será enviado para *BMC Infectious Diseases* intitulado:

“Diagnóstico das Micobactérias Não Tuberculosas em Hospital de Alta Complexidade: Relevância Clínica”



## 5.1 Artigo

### Micobactérias Não Tuberculosas em Hospital de Alta Complexidade: Relevância Clínica

Grazielle Conceição Sousa Barboza<sup>1</sup>, Lucas Benício dos Santos<sup>1</sup>, Lida Jouca de Assis Figueredo<sup>1</sup>, Claudio José Augusto<sup>2</sup>, Élide Aparecida Leal<sup>2</sup>, Wânia da Silva Carvalho<sup>3</sup>, Silvana Spíndola de Miranda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Micobactérias, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil; <sup>2</sup>Laboratório de Serviço de Doenças Bacterianas e Fúngicas / DECD / DIOM - Fundação Ezequiel Dias – FUNED; <sup>3</sup>Laboratório de Saúde Pública e Biologia Molecular, Faculdade de Farmácia, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

#### Resumo

**Introdução:** As micobactérias não tuberculosas são micobactérias (MNT) diversas que podem estar presentes no solo, água, animais, humanos ou alimentos e atualmente, mais de 180 espécies. A grande maioria destas micobactérias não é patogênica, porém, relatos de infecções têm crescido em todo o mundo ao longo das duas últimas décadas, sendo as espécies *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* e as micobactérias do Complexo *Mycobacterium avium* frequentemente relatadas como as de maior importância clínica, principalmente em pessoas com doenças pulmonares prévias ou imunossuprimidas. Assim, o objetivo desse estudo foi diagnosticar a doença por MNT em Hospital de Alta Complexidade com ênfase na relevância clínica. **Métodos:** As amostras utilizadas neste estudo são de janeiro de 2002 a julho de 2019, após aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais. Nesse estudo foram analisadas 138 culturas positivas de *Mycobacterium sp* ou MNT. Os testes de identificação foram realizados pela Fundação Ezequiel Dias por meio de testes bioquímicos básicos ou pela Análise de Restrição Enzimática do gene hsp-65. Após a avaliação desses resultados foram aplicados os questionários aos pacientes ou revisão dos prontuários para obtenção dos dados clínicos e radiológicos. Os critérios da *American Thoracic Society* 2007 (ATS) foram seguidos para o diagnóstico de doença, colonização ou contaminação. **Resultados:** Durante período analisado houve aumento da identificação de isolados, assim como o de doença por essas micobactérias em pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Dos 138 pacientes, 32 preencheram os critérios para a caracterização de doença. Em 32 amostras, 31 eram pulmonares e uma extrapulmonar (líquido ascítico). As espécies mais encontradas foram as do Complexo *Mycobacterium avium* 34,3% (11/32), seguido *Mycobacterium kansasii* 28,1% (9/32) e o Complexo *Mycobacterium abscessus* 9,3% (3/32), outras 28,1% (9/32). Desses casos, somente 21 pacientes trataram (sete curaram, sete estão em tratamento, quatro foram a óbito e para três pacientes os dados estavam indisponíveis). **Conclusões:** Foi possível identificar as MNT mais frequentes e diagnosticar a doença por meio dos critérios da ATS. Também foi observado, que muitos pacientes não foram tratados, possivelmente por desconhecimento desses critérios, o que dificulta o tratamento precoce e a chance de cura.

**Palavras-Chave:** Micobactérias não tuberculosas, Micobactérias atípicas, Infecção

## Introdução

As Micobactérias não tuberculosas (MNT) são um grupo grande e diversificado, sendo descritas mais de 180 espécies [1]. Relatos de doença causadas por MNT têm crescido em todo o mundo ao longo das duas últimas décadas, sendo as espécies do complexo *M. kansasii*, complexo *M. abscessus* e as do complexo *M. avium* (MAC), frequentemente relatadas como as de maior importância clínica [2,3]. Atualmente, 32 espécies de MNT são consideradas causadoras de doença em humanos, sendo os pulmões o sítio mais comum acometido [1], porém, a doença pode acometer também outros órgãos [4,5,6].

Apesar da baixa patogenicidade para os seres humanos, as MNT podem causar doença em pacientes com silicose, bronquiectasias, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), pessoas que vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), doenças imunossupressoras, entre outras [7,8,9,10].

No Brasil, há poucos estudos sobre infecção por MNT, e sua prevalência ainda não é muito bem conhecida [11,12,13,14,15].

Assim, o objetivo desse estudo foi diagnosticar a doença por MNT em Hospital de Alta Complexidade com ênfase na relevância clínica.

## Métodos

Trata-se de um estudo clínico com amostras de conveniência utilizando resultados de teste de identificação realizados na Fundação Ezequiel Dias (FUNED) de pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), por meio de métodos fenotípicos ou moleculares testes bioquímicos básicos e PRA *hsp-65* [16]. Os dados clínicos foram coletados por meio de aplicação de questionários no ambulatório do HC e de análise de prontuários dos pacientes com resultados para MNT ou *Mycobacterium sp.*, no período de janeiro de 2002 a julho de 2019. presentes no material. Esse método permite diferenciar a maioria das espécies de MNT, mas não as do CMTB [11,16,17].

Os critérios de inclusão foram: Pacientes que possuíam exames com resultados de identificação das MNT e preenchessem os critérios da ATS/IDSA, 2007 [5]. Os pacientes com *Mycobacterium sp.* foram incluídos nos critérios de doença somente quando as colônias isoladas tinham características morfológicas de MNT. Os critérios de exclusão foram: pacientes sem prontuário, menores de 18 anos, resultados de exames de *Mycobacterium sp.*, porém, tratados como tuberculose e curados, e pacientes com *M. tuberculosis*.

Os dados coletados nos questionários foram preenchidos no programa IBM SPSS Statistics versão 22 e a análise descritiva, calculando a frequência dos dados, foi realizada pelo programa SAS (Statistical Analysis Software) versão 9.4.

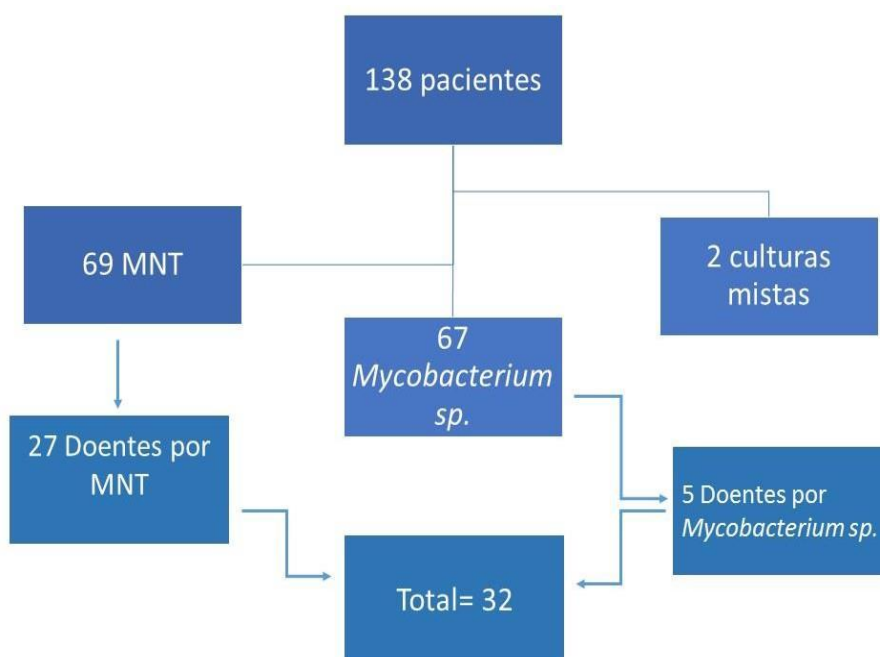
A diferenciação da cultura de CMTB da MNT pelos testes fenotípicos podem ser realizados por meio de: análise microscópica da cultura, análise macroscópica, inibição de crescimento em meio de LJ-PNB e teste da Niacina [11]

A Análise de Restrição Enzimática do gene *hsp-65*, o PRA-*hsp65*, consiste na análise de um gene que está presente em todas as espécies de micobactérias e estas são discriminadas pela existência de polimorfismos gerados por substituições em sítios de restrição. A comparação dos perfis com um algoritmo ou um banco de dados permite a identificação da espécie/subespécie

## Resultados

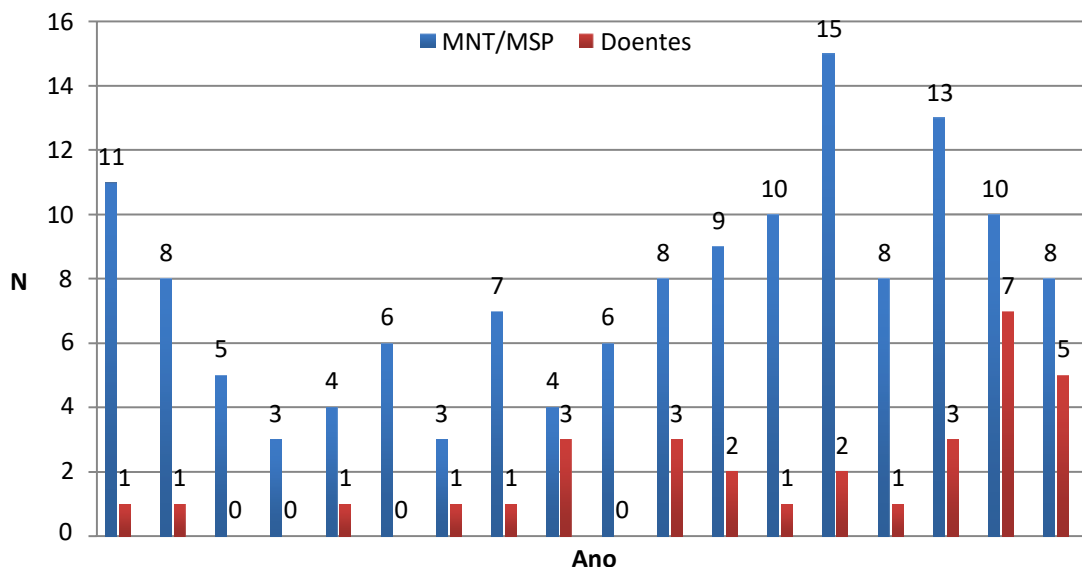
Foram selecionados 138 pacientes com culturas positivas de MNT ou *Mycobacterium sp.*, sendo que desses, 50% (69/138) foram identificados como MNT, 48,5% (67/138) como *Mycobacterium sp.* e 1,5% (2/138) como culturas mistas (*Mycobacterium sp.* diferentes). Desses pacientes, 23,1% (32/138) foram considerados doentes (Figura 1).

**Figura 1.** Seleção do estudo (n=138)



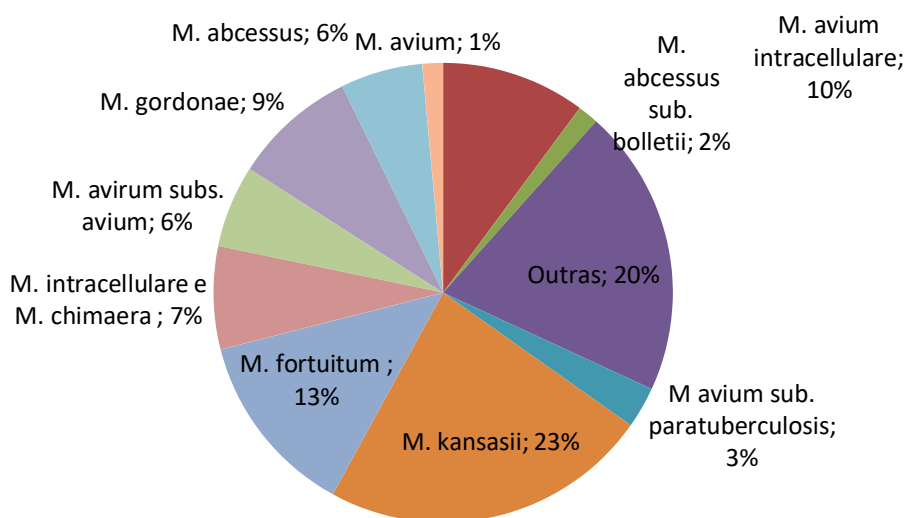
Na Figura 2, observa-se a distribuição da identificação das MNT ao longo de 17 anos. Houve aumento de identificação a partir do ano de 2012, bem como dos doentes.

**Figura 2:** Distribuição de MNT e MSP isoladas e pacientes doentes do Hospital das Clínicas da UFMG, 2002-2019 (n=138)



Das 69 MNT 27,5% (19/69) eram MAC, 23,1% (16/69) *M. kansasii* e 7,2% (5/69) do Complexo *M. abscessus*, *M. fortuitum* 13% (9/69), *M. gordonae* 8,7% (6/69). Outras micobactérias totalizaram 20,0% (14/69), sendo 2,9% (2/69) *M. szulgai*, *M. flavences*, *M. chelonae*, *M. mucogenicum* e *M. peregrinum* e 1,4% (1/69) *M. shimodei*, *M. celatum*, *M. peregrinum/M. porcinum/ M.septicum* e uma identificada como MNT. (Figura 3).

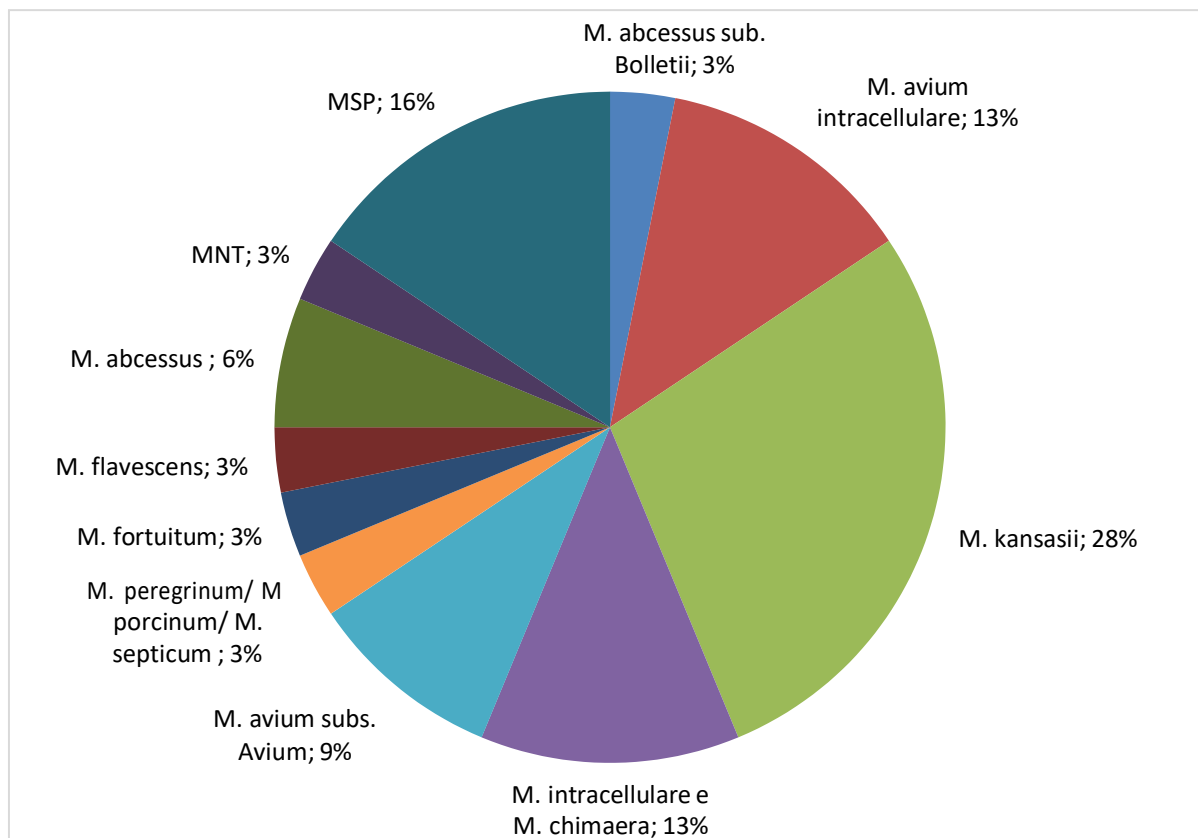
**Figura 3:** Espécies de MNT identificadas de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG, 2002-2019 (n=69)



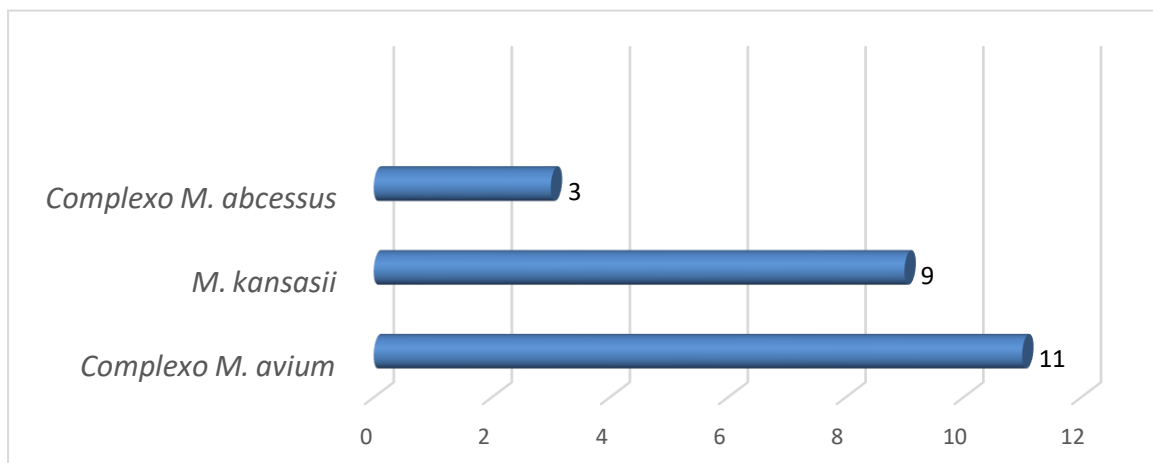
Os pacientes que preencheram os critérios de infecção pela ATS/IDSA, 2007 foram: 27/69 MNT e 5/67 *Mycobacterium* sp. (cinco isolados do LBA com característica morfológica de

MNT, sintomas clínicos e alterações radiológicas), totalizando 32 pacientes. As espécies de MNT encontradas neste estudo estão demonstradas na Figura 4 e as mais frequentes na Figura 5 (MAC 34,3% (11/32), *M. kansasii* 28,1% (9/32) e o Complexo *M. abscessus* 9,3% (3/32) e outras 28,1% (9/32).

**Figura 4:** Espécies de MNT isoladas de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG, 2002-2019 (n=32)



**Figura 5:** MNT mais frequentes de pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG, 2002-2019 (n=32)



Desses pacientes, a média de idade era de 53 anos, variando de 21 a 86 anos. A maioria dos pacientes era de homens com 65,6% (21/32). Em 81,2% (26/32) tinham comorbidades, 56,2%

(18/32) eram tabagista ou ex-tabagistas (Tabela 1). Dos 32 pacientes, 28,1% (9/32) já tiveram tratamento anterior para TB e 3,1% (1/32) tratou anteriormente para MNT.

As características clínicas mais frequentes dos 32 pacientes foram, tosse 81,3% (26/32), expectoração 71,9% (23/32), febre 59,4% (19/32), perda do apetite 65,6% (21/32) e dispnéia 81,3% (26/32) (Tabela 2).

Em relação as amostras isoladas 31 eram pulmonares e uma extrapulmonar (líquido ascítico). O tratamento foi realizado em 21 pacientes e os desfechos foram: sete curaram, sete estão em tratamento, quatro foram a óbito e três não foram encontrados. Dos 11 pacientes que não trataram, dois foram a óbito e nove não foi possível realizar o seguimento.

**Tabela 1:** Características sociais e clínicas dos pacientes com doença causada por MNT (n=32)

Variáveis	N (%)
Idade (anos)	
51 - 86	18 (56,3)
21 - 50	14 (43,7)
Gênero	
Masculino	21 (65,6)
Feminino	11 (34,4)
Comorbidades	
Silicose	2 (6,3)
SIDA / HIV+	5 (15,7)
DPOC	1 (3,1)
Asma	1 (3,1)
Bronquite	2 (6,3)
Transplante de órgãos	4 (12,5)
Bronquiectasias	1 (3,1)
Doença renal crônica	1 (3,1)
Fibrose cística	3 (9,4)
Sequela de TB	3 (9,4)
Neoplasia maligna	2 (6,2)
Sem comorbidades	3 (9,4)
Outros	
Tabagismo	
Nunca fumou	10 (31,2)
Ex-fumante	13 (40,6)
Fumante	5 (15,6)
Ignorado	4 (12,5)

**Tabela 2:** Sintomas dos pacientes com doença causada por MNT (n=32)

<b>Variáveis</b>	<b>N (%)</b>
Tosse	
Sim	26 (81,3)
Não	5 (15,6)
Ignorado	1 (3,1)
Expectoração	
Sim	23 (71,9)
Não	9 (28,1)
Hemoptise	
Sim	9 (28,1)
Não	21 (65,6)
Ignorado	2 (6,3)
Suor noturno	
Sim	11 (34,4)
Não	17 (53,1)
Ignorado	4 (12,5)
Febre	
Sim	19 (59,4)
Não	13 (40,6)
Perda de apetite	
Sim	21 (65,6)
Não	7 (21,9)
Ignorado	4 (12,5)
Dor no peito	
Sim	12 (37,5)
Não	13 (40,6)
Ignorado	7 (21,9)
Dispneia	
Sim	26 (81,2)
Não	3 (9,4)
Ignorado	3 (9,4)



## Discussão

Esse é um estudo que se destaca nacionalmente pela importância de se avaliar os critérios da ATS/IDSA de doença por MNT, uma vez que foi possível identificar os pacientes com esse diagnóstico e principalmente por demonstrar que essas micobactérias são relevantes e causadores de doenças e pode levar o paciente à óbito. Essas, por serem patogênicas necessitam de tratamento adequado do paciente, considerando que não se utiliza o teste de sensibilidade para indicação do tratamento [5,11,18].

Nossos resultados mostram que à medida que houve aumento do isolamento de MNT e MSP, também aumentou o número da detecção de pacientes com a doença. Provavelmente, por que durante o período estudado foi implantado além dos métodos bioquímicos básicos o método de identificação molecular (PRA-*hsp65*). Além disso, maior atenção foi observada, haja vista, que com o aumento da identificação houve a necessidade de verificar se esses casos se tratavam de doença ou não, assim, foi utilizado os critérios da ATS/IDSA para o diagnóstico de MNT. Estudos anteriores também demonstraram esse aumento tanto de isolados quanto de doentes nos últimos anos, como descrito por trabalhos realizados no Rio Grande do Sul [12] e em São Paulo [19]. Desde a década de 90 foi demonstrado que as regiões Sul e Sudeste possuem maior concentração de doentes por MNT, podendo estes resultados ter sido influenciado pela maior cobertura laboratorial desses Estados [20].

É importante sinalizar aos médicos a necessidade de investigar se esses casos necessitam ou não de tratamento, principalmente, porque antes de se iniciar o tratamento da MNT sempre se deve excluir a possibilidade de TB, pois esses casos podem ser tratados de forma inadequada e levar em algumas situações ao desfecho de falência. Importante relatar que alguns casos de MNT são tratados como TB e respondem ao tratamento, haja vista, que os fármacos podem atuar em algumas espécies micobacterianas como é caso do *M. kansasii*, mesmo na ausência de fármacos da classe dos macrolídeos [5,18,21].

A maioria dos estudos mostra que o MAC é a primeira causa de doenças pulmonares, o que difere em relação ao segundo e terceiro lugares com as espécies *M. abscessus*, *M. malmoense* e o *M. kansasii* [1,12,20,22]. Como aqui demonstrado o MAC também foi a primeira causa, seguido do *M. kansasii* e *M. abscessus*.

Assim como encontrado neste estudo, a forma pulmonar vem sendo considerada a mais frequente por outros autores [1,12,20,22], pois na maioria das vezes existem doenças pulmonares prévias que favorecem a doença [8,9,10,12,20], devido as anormalidades estruturais, condições imunossupressoras, desordem de citocinas mediadoras da imunidade celular e material cirúrgico contaminados gerando biofilmes nos casos das MNT de crescimento

rápido (ex: *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. abscessus*) [5,11,23,24,25]. Aqui descrevemos as principais doenças prévias, sendo a seqüela de TB frequente, o que ressalta a importância da prevenção em indivíduos com maior risco de desenvolver TB, diagnóstico preciso e tratamento precoce da doença.

Os principais sintomas desenvolvidos pelos pacientes foram respiratórios, o que demonstra que a doença pulmonar requer maior atenção pela comorbidade e mortalidade que acarreta [1,12].

Em estudo realizado no Brasil os autores descrevem que a taxa de cura dos pacientes com MAC foi de 60,7% enquanto a taxa de cura dos infectados por *M. kansasii* foi de 73,3% [12]. Dos pacientes que trataram durante esse estudo a taxa de cura foi de 50%, porém espera-se alcançar as mesmas taxas descritas no Brasil, já que a maioria dos pacientes que estão em tratamento estão evoluindo de forma favorável.

Algumas limitações são observadas nesse estudo, tais como a dificuldade de identificação de todas as espécies de MNT e a falta de seguimento de alguns pacientes.

## **Conclusão**

A aplicação dos critérios foi importante para o diagnóstico das MNT, bem como para o tratamento, apesar do pouco conhecimento sobre a doença. Assim devemos incentivar estudos e avanços no diagnóstico laboratorial, suspeita clínica e tratamento para evitar as mortes por MNT. Além disso, ressalta-se a necessidade de desenvolvimento e estudo da efetividade de novos fármacos, considerando que os esquemas específicos são prolongados e nem sempre efetivos.

## **Aprovação ética e consentimento dos participantes**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer 2.843.437 (CAAE 93672218.8.0000.5149).

**Referências**

- 1 Weygaerde, Y.V; Cardinaels, N; Bomans,P; Chin, T; Boelens, J; André, E; Braeckel, E.V; Lorent, N. *Clinical relevance of pulmonary nontuberculous mycobacterial isolates in three reference centres in Belgium: a multicenter retrospective analysis*. Vande Weygaerde et al. BMC Infectious Diseases, 2019.
- 2 Brown-Elliott, BA; Nash, KA; Wallace, RJJ. *Antimicrobial Susceptibility Testing, Drug Resistance Mechanisms, and Therapy of Infections with Non tuberculous Mycobacteria*. Clin Microbiol Rev. 2012; 3:545-582.
- 3 Zweijpfenning, S; Ingen, J; Hoefsloot, W. *Geographic distribution of Nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review*. Semin Respir Crit Care Med.2018; 39:336–42
- 4 Hadad, DJ; Ide, J; Ferrazoli, L; Seiscento, M; Telles, MAS; Martins, MC; Leite, OM; Ueki, SYM. *Micobacterioses: Recomendações para o diagnóstico e tratamento*. Secretaria Estadual de Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças. 2005; CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" – Divisão de Tuberculose. Instituto Adolfo Lutz, Setor de Micobactérias.
- 5 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.
- 6 Silva, SC; Almeida, IN; Ribeiro, WC; Miranda, SS; Rocha, ACH. *Mycobacterium abscessus subsp. Bolletii keratitis: rare case reported in Brazil*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2020; 62:e6.
- 7 Li, Y; Pang, Y; Tong, X; Zheng, H; Zhao, Y; Wang, C. *Mycobacterium kansasii Subtype I Is Associated With Clarithromycin Resistance in China*. Front. Microbiol. 2016; 7:2097
- 8 Henkle, E; Winthrop. KL. *Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts*. Clin Chest Med. 2015; 36:91–99
- 9 Floto, RA; Olivier, KN; Saiman, L; Daley, CL; Herrmann, JL; Nick, JA; et al. *US Cystic Fibrosis Foundation and European cystic fibrosis society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis*. Thorax. 2016; 71:i1–22

- 10 Marras, TK; Campitelli, MA; Kwong, JC; Lu, H; Brode, SK; Marchand-Austin, A; et al. *Risk of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease with obstructive lung disease*. Eur Respir 2016; J.48:928–31
- 11 BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias*. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2010
- 12 Carneiro, MS; Nunes, LS; De David, SMM; et al. *Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil*. J Bras Pneumol. 2018; 44(2):106-111
- 13 Miranda, SS; Toledo, ARP; Ribeiro, SR; Campos, IM; Sthur, PMOD; Kritski, AL. *Incidência de TB diagnosticada no pronto-atendimento de um hospital escola na região sudeste do Brasil*. J. Bras. Pneumol. vol.35 nº.2 São Paulo fev. 2009
- 14 Senna, SG; Marsico, AG; Vieira, GBO; Sobral, LF; Suffys, PN; Fonseca, LS. *Identificação de micobactérias não tuberculosas isoladas de sítios estéreis em pacientes em um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro*. J Bras Pneumol. 2011;37(4):521-526
- 15 Barboza, GCS; Santos, LB; Nunes, MJS; Soares, VM; Carvalho, WS; Miranda, SS; Figueiredo, LJA; Almeida, IN. 2018. *Análise de micobactérias não tuberculosas isoladas de amostras pulmonares e extra-pulmonares em hospital geral de alta complexidade*. 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – MEDTROP. 02 a 05 de setembro.
- 16 Leão, SC; Martin, A; Mejia, GI; Palomino, JC; Robledo, J; Telles, MAS; Portaels, F. *Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria*. Vander Broele, Bruges, Belgium, 2005.
- 17 CEPHEID INNOVATION MANUAL (2014) *Xpert MTB/RIF, In Vitro Diagnostic Medical Device*, 301-0191P Rev. D, November 2014
- 18 Falikham, III JO. *Epidemiology of infection by Nontuberculous Mycobacteria*. Clinical Microbiology Reviews. Apr. 1996, p. 177-215
- 19 Zamarioli, LA; Coelho, AGV; Pereira CM; Nascimento ACC; Ueki SYM; Chimara E. *Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista (SP)*. J. bras. pneumol. vol.34 no.8 São Paulo Aug. 2008
- 20 Barreto, AMW; Campos, CED. *Micobactérias "não tuberculosas" no Brasil*. Bol. Pneumol. Sanit., Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 23-32, jun. 2000

- 21 Bakula, Z; Modrzejewska, M; Pennings, L; Proboszcz, M; Safianowska, A; Bielecki, J; Ingen, JV; Jagielski, T. *Drug susceptibility profiling and genetic determinants of drug resistance in Mycobacterium kansasii*. Antimicrob Agents Chemother. 2018 62:e01788-17
- 22 Hu, C; Huang, L; Cai, M; Wang, W; Shi, X; Chen, W. *Characterization of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Nanjing District of China*. BMC infectious Diseases. 2019; 19:764
- 23 Wallace, RJ JR. *Recent changes in taxonomy and disease manifestations of the rapidly growing mycobacteria*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1994. 13:953-960
- 24 Safdar, A; White, DA. Stover D et. al. *Profound interferon gamma deficiency in patients with chronic pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis*. Am J Med. 2002. 113:756-758
- 25 Weiss, CH; Glassroth J. *Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria*. Expert Ver Respir Med.2012;6(6):597-612;quiz 613.

## **6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Devido ao longo período de coleta de dados, houveram perdas pela dificuldade de acesso às informações dos pacientes mais antigos, porém, trata-se de um dos poucos estudos já realizados no país, que verifica o diagnóstico de doença por MNT. Os critérios da ATS foram descritos em 2007 e foi possível utilizá-los para determinar a quantidade de doentes durante o período de análise. Este estudo mostra como o diagnóstico correto da doença favorece os pacientes com tratamento adequado.

## **7.0 PERSPECTIVAS**

Utilização de outros métodos tais com o teste GenoType Mycobacterium CM e MALDI-TOF para melhor identificação das espécies.

## 8.0 REFERÊNCIAS

- 1 Barboza, GCS; Santos, LB; Nunes, MJS; Soares, VM; Carvalho, WS; Miranda, SS; Figueiredo, LJA; Almeida, IN. 2018. *Análise de micobactérias não tuberculosas isoladas de amostras pulmonares e extra-pulmonares em hospital geral de alta complexidade*. 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – MEDTROP. 02 a 05 de setembro.
- 2 Bakula, Z; Modrzejewska, M; Pennings, L; Proboszcz, M; Safianowska, A; Bielecki, J; Ingen, JV; Jagielski, T. *Drug susceptibility profiling and genetic determinants of drug resistance in Mycobacterium kansasii*. Antimicrob Agents Chemother. 2018 62:e01788-17
- 3 Barreto, AMW; Campos, CED. *Micobactérias "não tuberculosas" no Brasil*. Bol. Pneumol. Sanit., Rio de Janeiro , v. 8, n. 1, p. 23-32, jun. 2000
- 4 Bombarda S, Chimara E, Seiscento M, Oliveira MLV, Ferrazoli L, Galesi VMN, 2008. *Recomendações para o diagnóstico e tratamento das micobacterioses não tuberculosas no Estado de São Paulo*. CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac".
- 5 BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias*. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2010.
- 6 Brown-Elliott, BA; Nash, KA; Wallace, RJJ. *Antimicrobial Susceptibility Testing, Drug Resistance Mechanisms, and Therapy of Infections with Non tuberculous Mycobacteria*. Clin Microbiol Rev. 2012; 3:545-582.
- 7 Campos, HS. *Manejo da doença micobacteriana não-tuberculosa..* Boletim de Pneumologia Sanitária – Volume 8, nº2 – Jul/dez, 2000.
- 8 Carneiro, MS; Nunes, LS; De David, SMM; et al. *Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil*. J Bras Pneumol. 2018; 44(2):106-111
- 9 CEPHEID INNOVATION MANUAL (2014) *Xpert MTB/RIF, In Vitro Diagnostic Medical Device*, 301-0191P Rev. D, November 2014
- 10 Coelho, LGA. *Ocorrência de micobactérias não causadoras de tuberculose no Brasil*. Trabalho de conclusão do programa de Aprimoramento Profissional apresentado como

requisite para a obtenção do Certificado de conclusão do Programa 2016 do Instituto Adolfo Lutz. Orientador: Gleize Vilela.

- 11 Ellington, MJ; Ekelund, O; Aarestrup, FM; Canton, R; Doumith, M; Et. al. *The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee*. CMI, Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 2-22.
- 12 Falikham, III JO. *Epidemiology of infection by Nontuberculous Mycobacteria*. Clinical Microbiology Reviews. Apr. 1996, p. 177-215
- 13 Floto, RA; Olivier, KN; Saiman, L; Daley, CL; Herrmann, JL; Nick, JA; et al. *US Cystic Fibrosis Foundation and European cystic fibrosis society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis*. Thorax. 2016; 71:i1–22
- 14 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.
- 15 Grubek-Jaworska, H; Walkiewicz, R; Safianowska, A; Nowacka-Mazurek, M; Krenke, R; Przybylowski, T; Chazan, R. *Nontuberculous mycobacterial infections among patients suspected of pulmonary tuberculosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. 28:739-744.
- 16 Gupta, RS; Lo, B; Son, J. *Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus Mycobacterium into an Emended Genus Mycobacterium and Four Novel Genera*. Front. Microbiol. 9:67. doi: 10.3389/fmicb.2018.00067
- 17 Hadad, DJ; Ide, J; Ferrazoli, L; Seiscento, M; Telles, MAS; Martins, MC; Leite, OM; Ueki, SYM. *Micobacterioses: Recomendações para o diagnóstico e tratamento*. Secretaria Estadual de Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças. 2005; CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" – Divisão de Tuberculose. Instituto Adolfo Lutz, Setor de Micobactérias.
- 18 Haworth, CS; Banks, J; Capstick, T; Fisher, AJ; Gorsuch, T; Laurenson, IF; et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)*. Thorax.2017.
- 19 Henkle, E; Winthrop, KL. *Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts*. Clin Chest Med. 2015; 36:91–99
- 20 Hu, C; Huang, L; Cai, M; Wang, W; Shi, X; Chen, W. *Characterization of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Nanjing District of China*. BMC infectious Diseases. 2019; 19:764



- 21 Ingen, JV.. *Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Infections*. Semin Respir Crit Care Med; 2013. 34:103-109.
- 22 Leão, SC; Martin, A; Mejia, GI; Palomino, JC; Robledo, J; Telles, MAS; Portaels, F. *Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria*. Vander Broele, Bruges, Belgium, 2005.
- 23 Li, Y; Pang, Y; Tong, X; Zheng, H; Zhao, Y; Wang, C. *Mycobacterium kansasii Subtype I Is Associated With Clarithromycin Resistance in China*. Front. Microbiol. 2016; 7:2097
- 24 Marras, TK; Campitelli, MA; Kwong, JC; Lu, H; Brode, SK; Marchand-Austin, A; et al. *Risk of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease with obstructive lung disease*. Eur Respir J. 2016; 48:928–31
- 25 Miranda, SS; Toledo, ARP; Ribeiro, SR; Campos, IM; Sthur, PMOD; Kritski, AL. *Incidência de TB diagnosticada no pronto-atendimento de um hospital escola na região sudeste do Brasil*. J. Bras. Pneumol. vol.35 nº.2 São Paulo fev. 2009
- 26 Safdar, A; White, DA. Stover D et. al. *Profound interferon gamma deficiency in patients with chronic pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis*. Am J Med. 2002. 113:756-758
- 27 Silva, SC; Almeida, IN; Ribeiro, WC; Miranda, SS; Rocha, ACH. *Mycobacterium abscessus subsp. Bolletii keratitis: rare case reported in Brazil*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2020; 62:e6.
- 28 Senna, SG; Marsico, AG; Vieira, GBO; Sobral, LF; Suffys, PN; Fonseca, LS. *Identificação de micobactérias não tuberculosas isoladas de sítios estéreis em pacientes em um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro*. J Bras Pneumol. 2011;37(4):521-526
- 29 Telles, MAS; Chimara, E; Ferrazoli, L; Riley, LW. *Mycobacterium kansasii: antibiotic susceptibility and PCR-restriction analysis of clinical isolates*. 2005.54: 975–979
- 30 Wallace, RJ JR. *Recent changes in taxonomy and disease manifestations of the rapidly growing mycobacteria*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1994. 13:953-960
- 31 Weiss, CH; Glassroth J. *Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria*. Expert Opin Respir Med.2012;6(6):597-612;quiz 613.
- 32 Weygaerde, Y.V; Cardinaels, N; Bomans,P; Chin, T; Boelens, J; André, E; Braeckel, E.V; Lorent, N. *Clinical relevance of pulmonary nontuberculous mycobacterial isolates in three reference centres in Belgium: a multicenter retrospective analysis*. Vande Weygaerde et al. BMC Infectious Diseases, 2019.

- 33 Zamarioli, LA; Coelho, AGV; Pereira CM; Nascimento ACC; Ueki SYM; Chimara E. *Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista (SP)*. J. bras. pneumol. vol.34 no.8 São Paulo Aug. 2008
- 34 Zweijpfenning, S; Ingen, J; Hoefsloot, W. *Geographic distribution of Nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review*. Semin Respir Crit Care Med.2018; 39:336–42

## 9.0 ANEXOS

### 9.1 Anexo A – Folha de Aprovação no Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DE MÉTODOS LABORATORIAIS PARA IDENTIFICAÇÃO E DE NOVOS TESTES DE SENSIBILIDADE DAS MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

**Pesquisador:** SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 93672218.8.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.843.437

##### Apresentação do Projeto:

As micobactérias compõem o gênero bacteriano *Mycobacterium* caracterizado principalmente pelo perfil tintorial álcool ácido resistente, pela morfologia bacilar e pela divisão em dois grandes grupos: espécies pertencentes ao Complexo *Mycobacterium tuberculosis* e as Micobactérias Não Tuberculosas (MNT). As MNT são um grupo grande e diversificado de micobactérias que podem estar presentes no solo, água, animais, humanos e alimentos. Apesar da baixa patogenicidade para os seres humanos, as MNT podem causar doenças em pacientes com doenças pulmonares prévias tais como, silicose, bronquiectasia, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), entre outros, além dos que vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e outras doenças imunossupressoras. Relatos de infecções causadas por MNT têm crescido em todo o mundo ao longo das duas últimas décadas, sendo as espécies *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*), *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) e as micobactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC), frequentemente relatadas como as de maior importância clínica. As investigações referentes às MNT em culturas mistas (*M. tuberculosis* e MNT) têm sido importantes, pois, pode haver falha na identificação das mesmas, o que resultará em diagnóstico incorreto e falha terapêutica. As infecções mistas podem explicar os resultados conflitantes dos testes de sensibilidade aos fármacos. Atualmente existem poucos estudos sobre a correlação dos testes de sensibilidade convencionais e o prognóstico clínico para as doenças causadas por MNT. A

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.843.437

identificação da infecção clínica das MNT envolve métodos micobacteriológicos (baciloscopia e cultura) e de biologia molecular por meio da análise de fragmento de PCR do gene hsp65 (Polimerase Chain Reaction Restriction Analysis of the gene hsp65- PRA). Para a maioria das MNT, os testes de sensibilidade convencionais in vitro (método das proporções em meio de sólido Lowenstein Jensen e no BACTECTMMGITM960 system) não são padronizados. De acordo com a American Thoracic Society (ATS) o método padrão para o teste de sensibilidade das MNT é a Concentração Inibitória Mínima (MIC) descrito pelo Instituto de Normas Clínicas e de Laboratório (CLSI) que definiu critérios e estabeleceu os pontos de corte para os fármacos utilizados no tratamento tais como, macrolídeos, aminoglicosídeos, linezolida, quinolonas, sulfonamidas e tetraciclina. Algumas MNT têm grande importância clínica, o *M. kansasii* que tem sido descrito com alta frequência em muitas partes do mundo, responsável por causar infecções pulmonares e extrapulmonares, sendo a infecção disseminada mais comum em pacientes imunocomprometidos, embora alguns estudos sugerem incidência crescente de infecções por *M. kansasii* em pacientes HIV negativos. Os resultados dos testes de sensibilidade dessa micobactéria parecem estar melhor associados com a resposta clínica do paciente. O desenvolvimento de métodos mais acessíveis para serem implantados na rotina laboratorial, principalmente na rede de saúde pública, é uma importante demanda do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar métodos laboratoriais para identificação e novos testes de sensibilidade das Micobactérias Não Tuberculosas, investigar infecções mistas e correlacionar com dados clínicos e epidemiológicos.

Objetivo Secundário: • Padronizar o teste de sensibilidade das Micobactérias Não Tuberculosas por meio da técnica Nitrate Reductase Assay (NRA) • Identificar as diferentes micobactérias nas culturas mistas por testes fenotípicos e biologia molecular • Diferenciar infecção, colonização ou contaminação das Micobactérias Não Tuberculosas por dados laboratoriais e clínicos. • Sequenciar os isolados divergentes entre os testes fenotípicos e moleculares.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores proponentes para o projeto:

Riscos: Algumas das questões que constam nos questionários são inapropriadas e pode produzir algum sentimento indesejável, como por exemplo: não gostar da lembrança de algum sintoma da doença ou não sentir a vontade para responder alguma questão. Outros riscos estão relacionados à coleta de amostra clínica que, em raras ocasiões, pode incorrer em tontura ou mal estar. Porém,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.843.437

essas coletas são realizadas por profissionais devidamente treinados. Será realizada de forma sistemática a abordagem dos sujeitos incluídos no estudo da seguinte forma:

- Abordagem do paciente e convite para participação do projeto, no momento anterior a aplicação do questionário clínico.
- Leitura do TCLE e esclarecendo do estudo
- Aplicação do questionário clínico.

Benefícios: Este estudo é importante para se compreender melhor as doenças causadas pelas Micobactérias que não causam tuberculose, para auxiliar no desenvolvimento de diagnóstico dessas micobactérias e se elas são sensíveis ou resistentes aos medicamentos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para área de Ciências da Saúde, com propósito em Ciências Básicas. Texto bem fundamentado e bem delineado. Projeto com início em maio de 2018 e previsão de término em setembro de 2020.

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

Foram apresentados os seguintes documentos:

Informações básicas do projeto;

Folha de rosto;

Parecer da Chefia Unidade de Gestão do Atendimento Ambulatorial do Hospital das Clínicas da UFMG;

Parecer emitido pelo GEP do Hospital das Clínicas / EBSERH;

Parecer fundamentado emitido pelo Departamento de Clínica Médica da UFMG;

Anuência para a realização dos testes moleculares no Laboratório de Saúde Pública e Biologia Molecular da Faculdade de Farmácia da UFMG.

TCLE.

**Recomendações:**

Nenhuma.

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

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.843.437

Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Questionario2.pdf	24/08/2018 14:11:37	Vivian Resende	Aceito
Orçamento	Questionario1.pdf	24/08/2018 14:11:21	Vivian Resende	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1144330.pdf	13/08/2018 14:24:38		Aceito
Outros	Parecer_LBMSP_Wania_13_08_18.pdf	13/08/2018 14:24:08	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
Outros	Resposta_COEP_13_08_2018.pdf	13/08/2018 14:22:36	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MNT_13_08_18.pdf	13/08/2018 14:22:11	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_MNT_02_07_18_assinada.pdf	02/07/2018 16:42:55	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MNT_02_07_18.docx	02/07/2018 16:26:56	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolodepesquisa_plataformabrasil_MNT_25_05_18.pdf	04/06/2018 16:08:06	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerHC_25_05_2018.pdf	04/06/2018 16:05:12	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerAmbulatorioHC_25_05_2018.pdf	04/06/2018 16:04:32	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_DCLM_MNT_25_05_2018.pdf	04/06/2018 16:04:10	SILVANA SPINDOLA DE MIRANDA	Aceito
Outros	936722188aprovacaoassinada.pdf	24/08/2018 16:04:05	Vivian Resende	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.843.437

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 24 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**  
**Vivian Resende**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/ 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

## 10. APÊNDICES

### 10.1 Apêndice 1 – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Prontuário:

Ficha:

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

**Projeto de pesquisa: AVALIAÇÃO DE MÉTODOS LABORATORIAIS PARA IDENTIFICAÇÃO E DE NOVOS TESTES DE SENSIBILIDADE DAS MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS**

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa que consiste em responder a um questionário e autorizar o uso de seu escarro (catarro) ou outras amostras que já estão no Laboratório em Pesquisa de Micobactérias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) para exames. Nós pretendemos estudar as Micobactérias que não causam tuberculose, mas podem causar doença. O objetivo desse estudo é avaliar métodos laboratoriais para identificar e diagnosticar as Micobactérias que não causam tuberculose, além de realizar testes de sensibilidade aos medicamentos. Para isso faremos exames laboratoriais e de biologia molecular no material coletado. Este estudo será coordenado pelos pesquisadores: Profa. Silvana Spíndola de Miranda e Profa. Wânia da Silva Carvalho, além de outros profissionais da Faculdade de Medicina e do Laboratório de Pesquisa em Micobactérias/UFMG. Você pode perguntar o que julgar necessário e se não quiser não precisa responder a todas as perguntas.

1)Procedimentos: O escarro ou as outras amostras que já está no laboratório será utilizado para os exames solicitados pelo seu médico e uma parte se você autorizar será utilizado para outros exames (testes fenotípicos e moleculares). Caso você concorde, os escarros ou as outras amostras também serão armazenados para novos estudos e seu prontuário será consultado.

2)Riscos/Desconfortos: Você pode achar que algumas das questões que constam nos questionários são inapropriadas e pode produzir em você algum sentimento indesejável, como por exemplo: você não gostar da lembrança de algum sintoma da doença ou você não sentir a vontade para responder alguma questão, mas caso você ache necessário, poderá interromper a entrevista a qualquer momento.

3)Alternativas: Se você decidir não participar desse estudo, ou interromper a sua participação a qualquer momento, o seu tratamento médico não será alterado.

4)Custos para participantes: Não haverá custos para você, caso decida participar desse estudo.

5)Benefícios: este estudo é importante para se compreender melhor as doenças causadas pelas Micobactérias que não causam tuberculose, para auxiliar no desenvolvimento de diagnóstico dessas micobactérias e se elas são sensíveis ou resistentes aos medicamentos.

6)Reembolso: Não haverá benefícios financeiros para você participar do estudo.

Rubrica do participante:

Rubrica do pesquisador:



7) Confidenciabilidade dos dados: Procedimentos serão adotados pelos responsáveis por esse estudo no intuito de proteger as informações que você forneça. Estas serão codificadas e mantidas em um local reservado. Somente os pesquisadores principais envolvidos terão acesso às informações e aos questionários. Os dados desse estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida. Os resultados serão discutidos com você caso seja de sua vontade. Os resultados laboratoriais serão encaminhados para seu médico.

O termo seguirá em duas vias com espaço destinado para rubricas.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) poderá ser contatado em caso de dúvidas éticas.

### CONSENTIMENTO

Os pesquisadores discutiram comigo as informações e responderam às minhas perguntas. Esse consentimento foi elaborado em duas vias. Eu receberei uma via desse documento e a outra via ficará com o pesquisador. Se tiver alguma dúvida sobre a minha participação no estudo poderei entrar em contato nos seguintes números: (31) 988217283; Profa. Silvana Spíndola; (31) 3409-9905 – Laboratório de Pesquisa em Micobactérias FM/UFMG; (31) 3409-6863 – Laboratório de Pesquisa e Biologia Molecular e Saúde Pública FAFAR/UFMG.

Declaro necessário novo Termo de Consentimento a cada pesquisa realizada com minha amostra.

Dispensar novo Termo de Consentimento a cada pesquisa realizada com minha amostra.

A PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA É VOLUNTÁRIA E TODA A INFORMAÇÃO PESSOAL SERÁ MANTIDA EM SIGILO.

---

Nome do participante

---

Assinatura do participante

Data:

---

Nome do pesquisador que aplicou o questionário:

---

Assinatura do pesquisador que aplicou o questionário:

Data:

Endereço do Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Antônio Carlos, 6627  
 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005  
 Campus Pampulha  
 Belo Horizonte, MG - Brasil  
 31270-901  
 Telefone: (31) 3409-4592

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa "AVALIAÇÃO DE MÉTODOS LABORATORIAIS PARA IDENTIFICAÇÃO E DE NOVOS TESTES DE SENSIBILIDADE DAS MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS". Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico humano "escarro, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, líquidos corporais, secreções e biopsias". A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos "avaliar métodos laboratoriais para identificar e diagnosticar o *Mycobacterium tuberculosis* (que causa a tuberculose), além de realizar testes de sensibilidade aos fármacos". Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: "A amostra que já está no laboratório será utilizado para os exames solicitados pelo seu médico e uma parte se você autorizar será utilizado para testes fenotípicos e moleculares. As amostras serão armazenadas a – 80 graus e descartada por autoclavagem (esterilização) após o estudo". Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em "você achar que algumas das questões que constam nos questionários são inapropriadas e pode produzir em você algum sentimento indesejável, como por exemplo: você não gostar da lembrança de algum sintoma da doença ou você não sentir a vontade para responder alguma questão, mas caso você ache necessário, poderá interromper a entrevista a qualquer momento". A pesquisa contribuirá para "compreender melhor as doenças causadas pelas Micobactérias que não causam tuberculose, para auxiliar no desenvolvimento de diagnóstico dessas micobactérias e se elas são sensíveis ou resistentes aos fármacos e a cessão do material para a coleção biológica para uso em pesquisa não lhe trará nenhum benefício direto. Porém, é importante para a realização desse estudo".

Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no "Laboratório de Pesquisa em Micobactérias da Faculdade de Medicina da UFMG", e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos na sala 270 da Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

*Rubrica do pesquisador:* \_\_\_\_\_

*Rubrica do participante:* \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “AVALIAÇÃO DE MÉTODOS LABORATORIAIS PARA IDENTIFICAÇÃO E DE NOVOS TESTES DE SENSIBILIDADE DAS MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

( ) Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

( ) Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisa, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Os pesquisadores discutiram comigo as informações e responderam às minhas perguntas. Esse consentimento foi elaborado em duas vias. Eu receberei uma via desse documento e a outra via ficará com o pesquisador. Se tiver alguma dúvida sobre a minha participação no estudo poderei entrar em contato nos seguintes números: (31) 988217283; Profa. Silvana Spíndola, e-mail: silvanaspindola@gmail.com; (31) 3409-9905 – Laboratório de Pesquisa em Micobactérias FM/UFMG; (31) 3409-6863 – Laboratório de Pesquisa e Biologia Molecular e Saúde Pública FAFAR/UFMG.

---

Nome completo do participante Data

---

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador responsável Data

Nome completo do aplicador do questionário:

Endereço:

CEP: ..... / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) .....

E-mail: .....

---

Assinatura do aplicador do questionário Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG**  
 Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.  
 Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.  
 E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

**Comitê de Ética da Federação Hospitalar do Estado de Minas Gerais**  
 Endereço: Alameda Álvaro Celso, 100, Sala 205, Bairro Santa Efigênia – Belo Horizonte - Minas Gerais.  
 CEP: 30150-260  
 Telefone: (31) 3239-9619  
 E-mail: comissao.etica@fhemig.mg.gov.br

## 10.2 Apêndice 2 – Questionário Clínico

### **INFORMAÇÕES PESSOAIS**

**Data do pedido do exame:**

**Horário do início da entrevista/consulta do prontuário:**

**Prontuário:**

**Paciente excluído:**

( ) Não      Data de assinatura do termo de consentimento (TCLE) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( ) NA

( ) Sim      →      Motivo:

**Nome:**

**Data de Nascimento:**

**Nome da mãe:**

**Naturalidade:**

**Endereço:**

Nº:                                  Complemento:

Bairro:                                  Cidade:                                  Estado:

CEP:                                  Telefone:

**Caso tenha nascido em estado diferente da residência atual, ha quantos anos reside neste Município/Estado? ( ) NA**

**Sexo:** ( ) Masculino                                  ( ) Feminino

**Estado civil:** ( ) Solteiro(a)                                  ( ) Casado(a) ( ) Junto/amigado(a) ( ) Divorciado(a)

( ) Desquitado (a)/separado(a) ( ) Viúvo(a)                                  ( ) Outras ( )  
)IGN

**Cor da pele:** ( ) Branca                                  ( ) Preta                                  ( ) Amarela                                  ( ) Parda                                  ( ) Indígena ( )

**IGN (expressa pelo paciente)**

Qual o grau de instrução (preencher com a numeração segundo a lista ao lado:

- |   |                                  |
|---|----------------------------------|
| a) Entrevistado ( )                           | 1. Não alfabetizado              |
| b) Do chefe da residência ( )                 | 2. Alfabetizado                  |
| c) De sua mãe ( )                             | 3. Ensino fundamental incompleto |
| d) De seu pai ( )                             | 4. Ensino fundamental completo   |
| e) De seus filhos ( ) ( ) ( ) ( )             | 5. Ensino médio incompleto       |
| f) Dos demais moradores da residência ( ) ( ) | 6. Ensino médio completo         |
|   | 7. Ensino superior incompleto    |
|   | 8. Ensino superior completo      |

**Renda mensal da família** (Valores em reais. Somar as rendas de todos os familiares):

**Aquisição de bens:**

Freezer (normal ou porta duplex): ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim  
 Quantidade:  
 Geladeira (simples / duplex): ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quantidade:  
 Máquina de lavar roupa: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quantidade:  
 Vídeo cassete/ DVD: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quantidade:  
 Radio: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quantidade:  
 Automóvel: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quantidade:  
 Microcomputador: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quantidade:  
 Telefone fixo: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quantidade:  
 Telefone celular: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quantidade:  
 Acesso a internet: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quanto paga:  
 TV por assinatura: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim Quanto paga:  
 Água encanada: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim  
 Banheiro: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim  
 Fossa: ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim

**DADOS CLÍNICOS, SINAIS E SINTOMAS**

**Caso paciente ambulatorial, responder as questões abaixo, se hospitalizado ir para a questão 3 e 4:**

**1. Por que você veio a unidade de saúde para esta consulta?**

- ( ) Tosse ( ) Febre ( ) Expectoração (catarro) ( ) Hemoptóico/Hemoptise  
 ( ) Perda de apetite ( ) Sudorese noturna ( ) Dispneia (Falta de ar)  
 ( ) Dor no peito ( ) Chiado no peito ( ) Alteração no raio X ( ) Cansaço  
 (astenia)  
 ( ) Outros →

**2. Você procurou a unidade de saúde por orientação de alguém?**

- ( ) Decidiu sozinho ( ) Orientado por familiar ( ) Visita domiciliar  
 ( ) Encaminhado por outro serviço de saúde (hosp, US, serviço privado), especificar \_\_\_\_  
 ( ) Orientação na comunidade (varredura, campanhas educativas, reuniões do conselho local, jornais do bairro)  
 ( ) Outros:

**Caso paciente hospitalizado:**

**3. Qual a causa da internação?**

Causas não médicas:

( ) Morador de rua ( ) Alcoolista ( ) Drogadito ( )

Abandono familiar

( ) Paciente Psiquiátrico ( ) Decidiu sozinho ( ) IGN ( ) Outras:

Causas médicas

( ) Intolerância médica ( ) Hepatite medicamentosa ( ) Desnutrição

( ) Hemoptise ( ) Comorbidades ( ) Transplante ( ) TB extra pulmonar

( ) HIV ( ) TB Pleural ( ) IGN ( ) Outras:

#### 4. Como foi o encaminhamento para a internação?

( ) Posto de saúde ( ) UPA ( ) Hospital ( ) IGN

( ) Contato médico ( ) Outras:

**Altura:** cm **Peso atual:** kg **Peso habitual:** kg

**Emagrecimento (%)**:  $\frac{(\text{Peso habitual} - \text{Peso atual}) \times 100}{\text{Peso habitual}} = \%$

**Tempo de emagrecimento:** semanas

Tempo	Perda importante de peso (%)	Perda Grave de Peso (%)
1 mês	5	>5
3 meses	7,5	>7,5
6 meses	10	>10

( ) NA ( ) IGN

#### SINTOMAS

##### Tosse

( ) NA ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim → Tempo: semanas

##### Expectoração

( ) NA ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim → Tempo: semanas

##### Catarro com sangue

( ) NA ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim → Tempo: semanas

##### Suor noturno

( ) NA ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim → Tempo: semanas

##### Febre

( ) NA ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim → Tempo: semanas

**Perda de apetite**

NA  IGN  Não  Sim —————> Tempo: semanas

**Dor no peito**

NA  IGN  Não  Sim —————> Tempo: semanas

**Dispneia**

NA  IGN  Não  Sim —————> Tempo: semanas

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Possui ou já possuiu cansaço ou falta de ar em repouso?

IGN  Não  Sim

2. Apresenta cansaço maior do que pessoas de sua idade durante a atividade física?

IGN  Não  Sim

3. Já interrompeu alguma atividade do dia-a-dia por cansaço ou falta de ar?

IGN  Não  Sim

**Possui ou já possuiu chiado no peito:**  NA  IGN  Não  Sim

**Já acordou com falta de ar, chiado no peito ou tosse:**  NA  IGN  Não  Sim

**Coriza, coceira no nariz ou espirros frequentes:**  NA  IGN  Não  Sim

**HISTÓRICO DE TUBERCULOSE e MNT**

Marca vacinal maior ou igual a 3 mm no braço direito  sim  não  IGN  NA

Tratamento anterior para TB: —————>  IGN  Não  Sim  NA

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Quantas vezes tratou de TB: —————>

2. Ano do último tratamento para TB: —————>

3. Local da tuberculose

IGN  Pulmonar  Extra-pulmonar  Pulmonar + Extra pulmonar

4. Desfecho do tratamento

IGN  Cura  Tto completo  Abandono  Falência

Tratamento anterior para MNT: \_\_\_\_\_ → ( )IGN ( )Não ( )Sim ( )NA

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Quantas vezes tratou de MNT: \_\_\_\_\_ →

2. Ano do último tratamento para MNT: \_\_\_\_\_ →

3. Local da micobacteriose

( )IGN ( )Pulmonar ( )Extra-pulmonar ( )Pulmonar + Extra pulmonar

4. Desfecho do tratamento

( )IGN ( )Cura ( )Tto completo ( )Abandono ( )Falência

### **NOS ÚLTIMOS DOIS ANOS**

**Internação hospitalar:** \_\_\_\_\_ → ( )IGN ( )Não ( )Sim ( )NA

**Permanência em instituição prisional ou delegacia:** \_\_\_\_\_ → ( )IGN ( )Não ( )Sim ( )NA

**Permanência em casa de apoio** (idoso, dependente química): ( )IGN ( )Não ( )Sim ( )NA

**Contato com TB pulmonar positiva:** \_\_\_\_\_ → ( )IGN ( )Não ( )Sim ( )NA

Se a resposta for **sim**, o escarro era positivo: ( )IGN ( )Não ( )Sim ( )NA

**Contato com TB pulmonar resistente:** \_\_\_\_\_ → ( )IGN ( )Não ( )Sim ( )NA

### **HÁBITOS**

**Tabagismo:** \_\_\_\_\_ → ( )NA ( )IGN ( )Jamais fumou ( )Ex-fumante ( )  
Fumante

Se a resposta for **fumante** ou **ex-fumante**, responder as questões abaixo:

1. Número de cigarros que fuma/ fumava por dia:

2. Número de meses que fuma/fumou:

3. Número de anos que fuma/fumou:

4. Se ex-fumante, há quantos anos parou de fumar?

**P.S: considerar paciente ex-fumante aquele que parou de fumar há 1 ano ou mais**

**Consome bebidas alcoólicas:**



As respostas às perguntas desse questionário são usadas para avaliação da dependência do álcool. A presença de duas ou mais repostas afirmativas às questões em negrito sugerem dependência ao álcool, ou seja, CAGE positivo.

Alcoolismo nos últimos dois anos?

1. ( ) SIM

2. ( ) NÃO

Se o paciente admitir que consuma ou consumiu bebida alcoólica nos últimos dois anos, continuar as questões seguintes.

Qual a sua bebida alcoólica preferida?.....

O que costuma comer nas refeições: arroz, feijão, carne de boi, frango, peixe, verduras, legumes?.....

**Alguma vez o(a) senhor(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?**

1. ( ) SIM

2. ( ) NÃO

O(a) senhor(a) tem facilidade em fazer amizades?

1. ( ) SIM

2. ( ) NÃO

O(a) senhor(a) se relaciona bem com seus familiares?

1. ( ) SIM

2. ( ) NÃO

**As pessoas criticam (ou já criticaram) o seu modo de beber?**

1. ( ) SIM

2. ( ) NÃO

O(a) senhor(a) dorme bem a noite?

1.  SIM2.  NÃO

A que horas o(a) senhor(a) costuma acordar?

**O(a) senhor(a) costuma (ou costumava) beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?**

1.  SIM2.  NÃO

O(a) senhor(a) costuma tomar algum tipo de calmante?

1.  SIM2.  NÃO

**O(a) senhor(a) se sente culpado pela maneira com que costuma beber?**

1.  SIM2.  NÃO

Se duas das respostas **EM NEGRITO** acima forem positivas, **marcar critério CAGE positivo**

**Critério CAGE:**      →     Negativo             Positivo     IGNORADO

**Exame realizado alguma vez na vida: HIV/SIDA**

Exame realizado      →     IGN     Não     Sim     NA

Resultado      →     Pendente     Negativo     Positivo

Ano do exame      →

Se resultado positivo:

Uso de anti-retroviral?      →     IGN             Não             Sim      →    Data do início:

**ANÁLISE DE EXAMES**

**Prova tuberculínica realizada?** → ( ) NA ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim

**Data de aplicação da prova tuberculínica** →

**Data de leitura** →

**Resultado da leitura:** mm de endureção

**HIV/SIDA (caso tenha feito o exame próximo ao pedido de exames**

**Micobacteriológicos e TRM)**

Exame realizado → ( ) NA ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim

Resultado → ( ) Pendente ( ) Negativo ( ) Positivo

**Data do exame** →

**Caso HIV positivo, responder (se paciente fez exame de sangue nos últimos 60 dias):**

Valor de linfócitos totais presente no hemograma nos últimos 60 dias: mm<sup>3</sup>

Valor de CD4 presente no hemograma nos últimos 60 dias: células/mm<sup>3</sup>

Data da realização do exame:

Uso de anti-retroviral? ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim → Data do início:

**INFORMAÇÕES LABORATORIAIS- Diagnóstico**

**Baciloscopia**

**Nome do laboratório:**

**Escarro (1ª amostra)**

**Número da amostra:**

Data da coleta do escarro:

Horário da coleta:

Data do recebimento no laboratório:

Horário do recebimento:

Aspecto do escarro: ( ) Saliva ( ) Muco purulento ( ) Sanguinolento

( ) Liquefeito ( ) Mucoso

Tipo: ( ) LBA ( ) Lavado traqueal ( ) Espontâneo ( ) Induzido

Método: ( ) Ziehl direto ( ) Ziehl centrifugado ( ) Fluorescência

Data do resultado do BAAR:

Horário do resultado:

Resultado do BAAR:

( ) NR ( ) Negativo ( ) Positivo → ( ) 1+ ( ) 2+ ( ) 3+ ( ) 4+

**Responsável pela coleta:****Responsável pelo exame:****Data da liberação do resultado da baciloscopia para o médico/enfermeiro:****Escarro (2ª amostra)****Número da amostra:**

Data da coleta do escarro:

Horário da coleta:

Data do recebimento no laboratório:

Horário do recebimento:

Aspecto do escarro: ( ) Saliva ( ) Muco purulento ( ) Sanguinolento

( ) Liquefeito ( ) Mucoso

Tipo: ( ) LBA ( ) Lavado traqueal ( ) Espontâneo ( ) Induzido

Método: ( ) Ziehl ( ) Fluorescência

Data do resultado do BAAR:

Horário do resultado:

Resultado do BAAR:

( ) NR ( ) Negativo ( ) Positivo → ( ) 1+ ( ) 2+ ( ) 3+ ( ) 4+

**Responsável pela coleta:****Responsável pelo exame:****Data da liberação do resultado da baciloscopia para o médico/enfermeiro:****Outros tipos de amostras****Amostra utilizada** \_\_\_**Número da amostra:**

( ) Aspirado brônquico

( ) Secreção linfonodal

( ) Líquido pleural

( ) Líquido peritoneal

( ) Líquido sinovial

( ) Tecido hepático

( ) Aspirado medula óssea

( ) Outros

Data da coleta da amostra:

Horário da coleta:

Data do recebimento no laboratório:

Horário do recebimento:

Data do resultado do BAAR:

Horário do resultado:

Resultado do BAAR:

( ) NR ( ) Negativo ( ) Positivo

**Responsável pela coleta:****Responsável pelo exame:****Data da liberação do resultado da baciloscopia para o médico/enfermeiro:****Cultura****Nome do laboratório:****Amostra:** ( ) 1ª amostra ( ) 2ª amostra ( ) 3ª amostra (caso na ausência das duas amostras ( ) outro tipo de amostra, qual?)**Método utilizado para cultura:**

( ) MGIT 960

( ) LJ

( ) Ogawa

( ) Outro

**Resultados da cultura****HISTÓRICO BACTERIOLÓGICO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Nº da cepa						
Data do recebimento						
Horário do recebimento						
Data do processamento						
Horário do processamento						
Data do resultado						
Horário do resultado						
Responsável						
Resultado	<input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+  _____ colônias <input type="checkbox"/> contam.	<input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+  _____ colônias <input type="checkbox"/> contam..	<input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+  _____ colônias <input type="checkbox"/> contam.	<input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+  _____ colônias <input type="checkbox"/> contam..	<input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+  _____ colônias <input type="checkbox"/> contam.	<input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+  _____ colônias <input type="checkbox"/> contam..

**Identificação espécie:**       MTB       MNT

**Data da liberação do resultado da cultura para o médico/enfermeiro:**

**Teste de sensibilidade:**

Realizado       Não realizado       Contaminado

**Nome do laboratório:**

**Método do teste:** ( ) MGIT 960 ( ) Proporções ( ) NRA ( ) Rema ( ) MTT ( ) MODS

( ) Outro

**Teste de sensibilidade**

	Triagem	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Nº da cepa						
Data do recebimento						
Horário do recebimento						
Data do processamento						
Horário do processamento						
Data do resultado						
Horário do resultado						
Responsável						
Resultado	( ) Sensível ( ) Resistente	( ) Sensível ( ) Resistente	( ) Sensível ( ) Resistente	( ) Sensível ( ) Resistente	( ) Sensível ( ) Resistente	( ) Sensível ( ) Resistente
Resistência (escrever o nº correspondente às drogas)						

**1- Rifampicina, 2- Isoniazida, 3- Pirazinamida, 4- Etambutol, 5- Etionamida, 6- Estreptomicina, 7- Ofloxacina, 8- Moxifloxacina, 9- Clofazimina, 10- Levofloxacina, 11- Canamicina, 12- Amicacina, 13- Terizidona**

**Data da liberação do resultado do TS para o médico/enfermeiro:**

**Testes moleculares de resistência:**

**GenXpertMTB/RIF :** ( ) NR ( ) Negativo ( ) Positivo ( ) Rif Sensível

( ) Rif Resistente

**Data e hora do processamento:**

**Data da liberação do resultado do GenXpertMTB/RIF para o médico/enfermeiro:**

**Hora da liberação do resultado:**

**MTBDRplus (Fita hain):** Marcar com um X a reprodução da fita:

NR

Interpretação:

Isoniazida:  Sensível  Resistente  Indeterminado

**Data e hora do processamento:**

**Data da liberação do resultado do MTBDRplus para o médico/enfermeiro:**

**Hora da liberação do resultado:**

**ANÁLISE DO ENTREVISTADOR PÓS DADOS CLÍNICOS, SINAIS E SINTOMAS**

Provável TB

Provável TB resistente

Não TB

**CONDUTA A SER UTILIZADA**

**Exames:**

Prova tuberculínica

BAAR 1 amostra

Cultura

BAAR 2 amostras

Raio X de tórax

BAAR + Raio X de tórax

BAAR + cultura

BAAR + cultura + Raio X de tórax

BAAR+Gene

BAAR+Gene+cultura

BAAR+Gene+cultura+fita

BAAR+Gene+fita

Outros:

**Outras condutas:**

**CONSULTA/AVALIAÇÃO MÉDICA**

**EXAMES DE IMAGEM**

**RAIO X DE TÓRAX:**

Não realizado

**Data do RX** →

**Cavitação** → ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim

**Padrão:**

- ( ) Típico (alta probabilidade)  
 ( ) Compatível (média probabilidade)  
 ( ) Atípico (baixa probabilidade) ( ) TB inativa sequela  
 ( ) Outra doença  
 ( ) Normal  
 ( ) IGN

**Padrão típico** [Infiltrado em lobos(s) superior(es) e/ou segmento apical de lobo inferior]

**Compatível** [Alargamento mediastinal ou linf. Hilar, padrão miliar, ou derrame pleural]

**Atípico** [Qualquer outro padrão]

**TC DE TÓRAX:**

( ) Não realizado

**Data da TC** →

**Cavitação** → ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim

**Laudos:**

**Outros exames:**

**OBS:**

**Comorbidades**

- ( ) Doença renal crônica ( ) Doenças hepáticas  
 ( ) Alcoolismo ( ) Uso de corticoides  
 ( ) Neoplasia maligna ( ) Transplante de órgãos  
 ( ) Diabetes Tipo II ( ) Silicose  
 ( ) DPOC ( ) Doença Pulmonar difusa  
 ( ) Sem comorbidades ( ) Outra →

**HIPÓTESE DIAGNÓSTICA MÉDICO**

- ( ) TB pulmonar  
 ( ) TB extra-pulmonar  
 ( ) TB pulmonar-extra  
 ( ) Não TB



MNT

IGN

**Observações:**

**Data da consulta médica:**

**Foi realizado teste de sensibilidade?**

Não

Sim →  Paciente trouxe resultado de fora Data do teste: Resultado  
do teste: →

Realizado no local de atendimento

**Tratamento prescrito para TB** →  Não  Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Data do início do tratamento:

2. Data do término do tratamento:

3. Fármacos utilizados →  Rifampicina  Isoniazida  Pirazinamida

Etambutol  Etionamida  Estreptomicina  Ofloxacina

Moxifloxacina  Clofazimina  Levofloxacina  Canamicina

Amicacina  Terizidona  Outros:

**Observações:**

**Tratamento prescrito para MNT**  Não  Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Data do início do tratamento:

2. Data do término do tratamento:

3. Fármacos utilizados →  Rifampicina  Isoniazida  Pirazinamida

Etambutol  Etionamida  Estreptomicina  Ofloxacina

Moxifloxacina  Clofazimina  Levofloxacina  Canamicina

Amicacina  Terizidona  Outros:

Observações:

**Avaliado por:**

**Horário do fim da entrevista/prontuário:****Como o entrevistador avalia as respostas da entrevista/prontuário realizada?**

(Notas de 1 a 10):

**SEGUIMENTO CLÍNICO (Dois meses após a data do pedido médico)****Realizado seguimento clínico:** ( ) Não → Motivo:

( ) Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:**Data da avaliação do seguimento:****Seguimento clínico:** ( ) UBS ( ) Hospital de referência ( ) Ambulatório de

Referência ( ) Ambulatório do HC ( ) Internado no HC

**Reação adversa dos medicamentos anti-TB ou MNT** → ( ) IGN ( ) Não ( ) SimSe a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:1. Quais as **maiores** reações adversas → ( ) Exantema ( ) Confusão mental

( ) Icterícia ( ) Hepatotoxicidade ( ) Vertigem/Nistágmo

( ) Hipoacusia ( ) Psicose ( ) Encefalopatia ( ) Crise convulsiva

( ) Neurite óptica ( ) Plaquetopenia/Leucopenia/Eosinofilia

( ) Anemia hemolítica/Vasculite ( ) Choque/Púrpura ( ) Nefrite intersticial

( ) Rabdomiólise/Insuficiência renal

2. Quais as **menores** reações adversas → ( ) Prurido ( ) Anorexia

( ) Náuseas/ Vômitos ( ) Dor abdominal ( ) Dor articular ( ) Neurite periférica

( ) Euforia ( ) Ansiedade ( ) Cefaleia ( ) Insônia/Sonolência ( ) Acne

( ) Hiperuricemia ( ) Febre ( ) Hipotensão ortostática ( ) Ginecomastia

Interrupção do tratamento? ( ) IGN ( ) Não ( ) Sim

**Mudança de esquema de tratamento para TB ou MNT:**

( ) IGN ( ) Não ( ) Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1-Data da mudança →

2. Fármacos utilizados: ( ) Rifampicina ( ) Isoniazida ( ) Pirazinamida

( ) Etambutol ( ) Etionamida ( ) Estreptomicina ( ) Ofloxacina

( ) Moxifloxacina ( ) Clofazimina ( ) Levofloxacina ( ) Canamicina

Amicacina  Terizidona Outros:

3. Motivo →  Reação adversa  Interação medicamentosa

Outro:

### **AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Tosse →  IGN  Não  Sim

Peso atual: kg

Febre  IGN  Não  Sim

Expectoração  IGN  Não  Sim

Outros sintomas:

Alterações evolutivas nos sinais e sintomas?  IGN  Não  Sim

Avaliação clínica →  Melhora  Piora  Inalterada

### **RAIO X DE TÓRAX**

Data do RX → DD/MM/AA

Follow-up do RX de Tórax (comparar com o RXT inicial com o atual):

Melhora  Piora  Inalterado

Houve óbito →  IGN  Não  Sim → Data:

Observações:

### **TC DE TÓRAX**

Data do TC → DD/MM/AA

Follow-up do TC de Tórax (comparar com o TC inicial com o atual):

Melhora  Piora  Inalterado

Houve óbito →  IGN  Não  Sim → Data:

Observações:

### **SEGUIMENTO CLÍNICO (Final do tratamento)**

Realizado seguimento clínico:  Não → Motivo:

Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

**Data da avaliação do seguimento:**

**Seguimento clínico:** ( )UBS ( )Hospital de referência ( )Ambulatório de referência

( ) Ambulatório do HC ( ) Internado no HC

**Reação adversa dos medicamentos anti-TB ou MNT** → ( )IGN ( )Não ( )Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Quais as **maiores** reações adversas: ( )Exantema ( )Confusão mental ( )Icterícia ( )Hepatotoxicidade ( )Vertigem/Nistágmo ( )Hipoacusia ( )Psicose ( )Encefalopatia ( )Crise convulsiv ( )Neurite óptica ( )Plaquetopenia/Leucopenia/Eosinofilia ( )Anemia hemolítica/Vasculite ( )Choque/Púrpura ( )Nefrite intersticial ( )Rabdomiolise/Insuficiência renal

2. Quais as **menores** reações adversas → ( )Prurido ( )Anorexia ( )Náuseas/ Vômitos ( )Dor abdominal ( )Dor articular ( )Neurite periférica ( )Euforia ( )Ansiedade ( )Cefaléia ( )Insônia/Sonolência ( )Acne ( )Hiperuricemia ( )Febre ( )Hipotensão ortostática ( ) Ginecomastia

Interrupção do tratamento? ( )IGN ( )Não ( )Sim

**Mudança de esquema de tratamento para TB ou MNT:**

( )IGN( )Não( )Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1-Data da mudança → DD/MM/AA

2. Fármacos utilizados → ( )Rifampicina ( )Isoniazida ( )Pirazinamida ( )Etambutol ( )Etionamida ( )Estreptomicina ( )Ofloxacina ( )Moxifloxacina ( )Clofazimina ( )Levofloxacina ( )Canamicina ( )Amicacina ( )Terizidona Outros:

3. Motivo → ( ) Reação adversa ( )Interação medicamentosa ( )Falência

( ) Outro:

**AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Tosse —————&gt; ( )IGN ( )Não ( )Sim

Peso atual: kg

Febre —————&gt; ( )IGN ( ) Não ( )Sim

Expectoração —————&gt; ( )IGN ( ) Não ( )Sim

**Outros sintomas:**

Alterações evolutivas nos sinais e sintomas? —————&gt; ( )IGN

( )Não ( )Sim

Avaliação clínica —————&gt;( ) Melhora ( )Piora ( )Inalterada

**RAIO X DE TÓRAX**

Data do RX —————&gt; DD/MM/AA

Follow-up do RX de Tórax (comparar com o RXT inicial com o atual):

( )Melhora ( )Piora ( ) Inalterado

Houve óbito —————&gt; ( )IGN ( )Não ( )Sim —————&gt; Data:

**Observações:****TC DE TÓRAX**

Data do TC —————&gt; DD/MM/AA

Follow-up do TC de Tórax (comparar com o TC inicial com o atual):

( )Melhora ( )Piora ( ) Inalterado

Houve óbito —————&gt; ( )IGN ( )Não ( )Sim —————&gt; Data:

**Observações:**