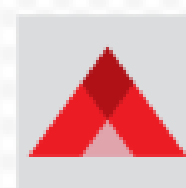




VII Workshop para o controle da tuberculose em Minas Gerais



SAÚDE



**MINAS
GERAIS**

GOVERNO
DIFERENTE.
ESTADO
EFICIENTE.



Contextualização e desafios no tratamento de infecções emergentes por Micobactérias Não Tuberculosas – MNT

**Profa. Silvana Spíndola de Miranda/UFMG
Coordenadora do Ambulatório de Referência
Secundária do HC/UFMG
Coordenadora do Laboratório de Pesquisa em
Micobactérias/FM/UFMG**

Toxonomia – atual

- Família *Mycobacteriaceae*
- Gênero:

1- *Mycobacterium* – espécies do clado *Tuberculosis-Simiae*, que inclui quase todas as espécies de crescimento lento e os principais patógenos humanos, como os **Complexos *tuberculosis* e *avium*** e as espécies *leprae* e *ulcerans*

2- *Mycolicibacterium gen. nov.* – Espécies do clado ***Fortuitum-Vaccae***, que inclui a maioria das espécies de crescimento rápido

3- *Mycolicibacter gen. nov.* – Espécies do clado *Terrae*, que inclui as espécies do Complexo *terrae*;

4- *Mycolicibacillus gen. nov.* – Espécies do clado *Triviale*, que inclui as espécies *trivialis*, *koreensis* e *parakoreensis*

5- ***Mycobacteroides gen. nov.*** – Espécies do clado ***Abscessus-Cheloniae***, que inclui as espécies do Complexo ***cheloniae-abscessos***

International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2018. Propuseram a divisão do gênero *Mycobacterium* em cinco gêneros diferentes

- Micobactéria de crescimento rápido
 - *M. abscessus* e subespécies
 - *M. a. abscessus*
 - *M. a. massiliense*
 - *M. a. bolletii*
 - *M. chelonae* e *M. fortuitum*
- Micobactéria de crescimento lento
 - Complexo MAC
 - *M. avium*
 - *M. intracellulare*
 - *M. escrofulaceum*
 - *M. kansasii*

Epidemiologia

- De acordo com dados do SITE-TB 2013 a 2019 foram notificados 2.731 casos novos de doença pulmonar por MNT
- A maior incidência no período foi *M. kansasii*, com 622 casos
- Complexo *Mycobacterium avium* com 612 casos
- Complexo *M. abscessus* com 339 casos
 - As MNT de crescimento rápido não são notificadas no SITE TB quando de procedimentos estéticos (surto) – obrigatório a notificação laboratorial

- A transmissão parece não se dar de humanos para humanos
 - Medidas de isolamento de contatos não são necessárias
 - Entretanto, estudos recentes relataram transmissão potencial de *M. abscessus subsp. massiliense* entre pessoas com fibrose cística
 - A detecção da transmissão de *M. abscessus* de pessoa para pessoa requer sequenciamento do genoma completo (Nível de evidência 3)
 - BRYANT, J. M. et al. The Lancet, 2013; AITKEN, M. L. et al. Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012; BRYANT, J. M. et al. Science, 2016.

ATS (*American Thoracic Society*, 2020; Recomendações Nacionais, 2021) - Diagnóstico

- Sintomas clínicos E
- RX de tórax e tomografia podem sugerir MNT (após exclusão de outros diagnósticos) E
 - Nódulos
 - Cavitações
 - Bronquiectasias
 - Exclusão de outros diagnósticos
- Micobacteriológicos E
 - Teste de identificação e teste de sensibilidade – Maldi-tof, Métodos moleculares padronizados, Sequenciamento genômico

Tomografia computadorizada

- Características comumente identificadas - MNT
 - Bronquiectasia afetando particularmente o lobo médio e/ou língua
 - Nódulos centrolobulares
 - Opacidades de árvore em brotamento
 - Consolidação
 - Cavitação
- Essas alterações estejam associadas à infecção por NTM e frequentemente indiquem a necessidade de investigação adicional, elas não são específicas para infecção por NTM e não podem distinguir entre diferentes espécies de NTM ou entre TB e MNT

Micobacteriologia

- Cultura positiva 2 a 3 amostras de escarro
- Cultura positiva de pelo menos um lavado brônquico
- Biópsia pulmonar ou transbrônquica (granuloma e presença de BAAR) e cultura positiva MNT
- Biópsia pulmonar ou transbrônquica (granuloma e presença de BAAR) e cultura positiva em escarro ou lavado brônquico
- Secreções e/ou biopsia de lesões de pele ou de fragmentos de outros órgãos positivas por baciloscopia e cultura positiva para MNT.

- Para distinguir a doença pulmonar NTM da presença ocasional de NTM no trato traqueobrônquico
 - Em escarro 2 a 3 amostras respiratórias deverão ser investigadas em **pelo menos uma semana.**
 - Para a doença pulmonar NTM cavitária, essas amostras de escarro geralmente são suficientes para o diagnóstico

- Em pacientes com alta suspeita de doença pulmonar por NTM
 - culturas negativas
 - Revisão dos procedimentos de descontaminação
 - Uso de meios suplementados/meios de cultura alternativos
 - Detecção molecular
 - Embora meios suplementares raramente sejam necessários para diagnosticar a doença pulmonar por NTM.
 - Se mantem suspeita clínica de infecção por NTM
 - considerar realizar LBA direcionado por TC

- Métodos baseados em espectrometria de massa (MALDI-TOF)
 - MALDI-TOF é mais discriminatória do que Hain CM/AS para distinguir entre NTM e entre subespécies *M. abscessus* (Nível de evidência 2++)
- Métodos molecular
 - A identificação molecular é o método preferido e pode ser obtida usando sondas ou sequenciamento de genes.
 - Vários genes alvo foram descritos, por exemplo, 16S rRNA, hsp65, rpoB e o espaçador transcrito interno 16S–23S (ITS)

- A cultura de swab orofaríngeo ou o teste sorológico **não devem** ser usados para diagnosticar infecção pulmonar por NTM (Grau D)
- Se indivíduos estiverem **tomando antibióticos** podem prejudicar o crescimento de NTM
 - aminoglicosídeos, macrolídeos, tetraciclinas, cotrimoxazol, linezolida
 - considerar interromper esses medicamentos **por 2 semanas** antes de coletar amostras

- Avaliar contaminação do meio ambiente
- Se não houver critérios clínicos
 - Seguir o paciente até que seja confirmado ou excluído
- Nem sempre o paciente necessita de terapia
 - Avaliar potenciais riscos e benefícios individualmente

Critérios para não “tratar”

- Doença sem lesões escavadas
- Lenta e progressiva
- Não afeta a expectativa de vida
- Familiaridade
- Doença com poucos sintomas; estáveis
- Podem ter associação com outras doenças de base que pode limitar a expectativa de vida
- Doenças de base que podem piorar com associação de medicamentos para MNT
- Importantes efeitos adversos da terapia para MNT.

- Se apresentarem
 - sintomas importantes
 - aumento das colônias em cultura
 - piora baciloscópica
 - progressão radiológica
 - decisão do tratamento deve ser revista

- Fibrose cística – *M. abcessus*
 - Pacientes devem realizar anualmente pesquisa de MNT
 - Se houver piora clínica, sem resposta para tratamento de germes comuns: investigar MNT
 - Pré transplante deve investigar MNT o que não exclui a possibilidade de transplante
 - Tratar quando isolar espécie persistentemente

Teste de identificação

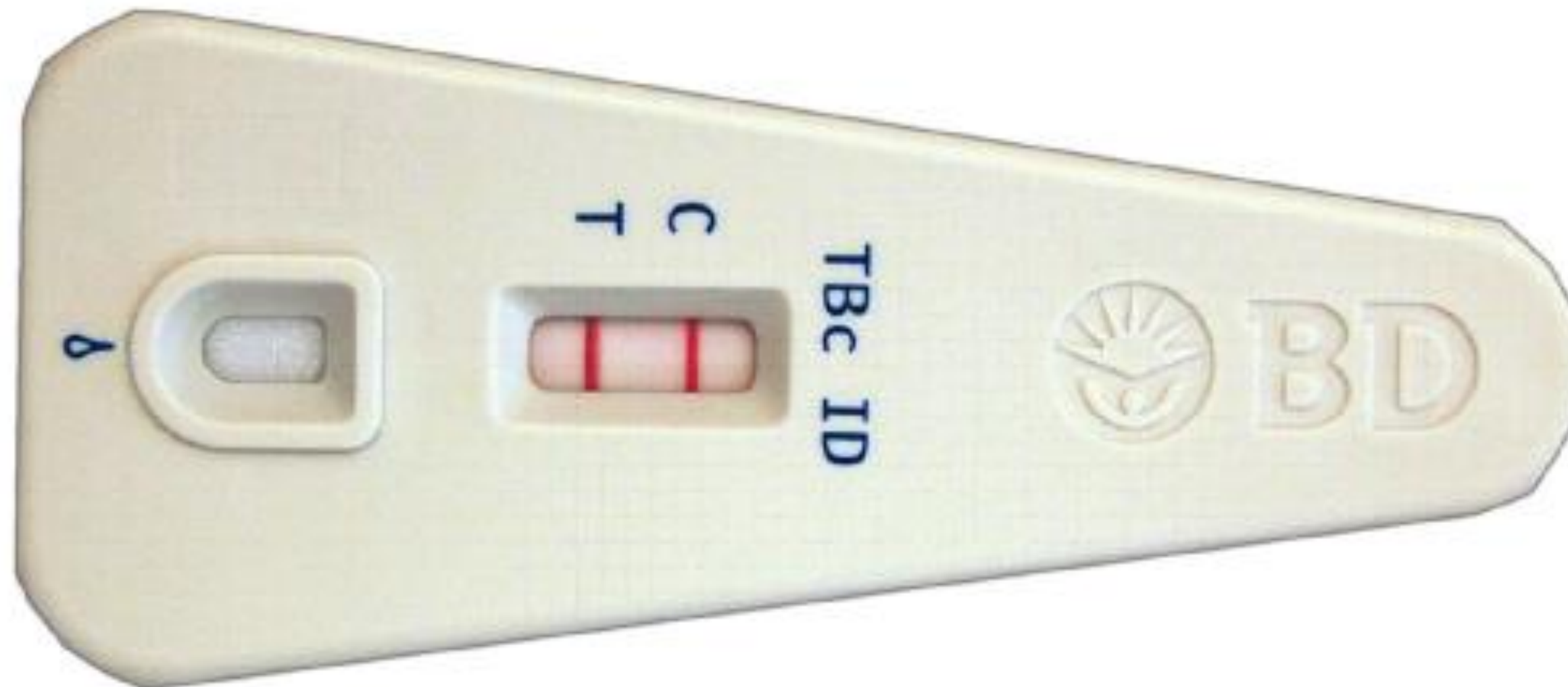
- Genotype – Micobactéria Direct (MD) para **identificação**
- Teste imunocromatográfico
 - É um teste comercial qualitativo de **identificação** rápida para o CMTB, em cultura líquida ou sólida, que utiliza anticorpo monoclonal anti-MPT64.
 - Este antígeno MPT64 é secretado pelas espécies do CMTB, com exceção de *M. bovis*-BCG.
 - O teste consiste em um dispositivo que contém uma cavidade para adição da amostra (“S”) e uma janela de resultados, na qual estão dispostas uma banda do anticorpo monoclonal (“T”) e uma do CIQ (“C”), imobilizadas sobre uma membrana de nitrocelulose.
 - As bandas não possuem cor antes da adição da amostra. No caso de uma reação positiva, duas bandas coloridas se tornarão visíveis em 15 minutos, uma do controle do teste e uma da reação.
 - O teste é disponível comercialmente
 - Alta sensibilidade e especificidade
 - Algumas cepas do CMTB apresentam reação negativa em razão de uma mutação no gene MPT64.

Figure 7. Examples of chromatographic immunoassays for qualitative detection of *M. tuberculosis* complex

Capilia TB-neo



BD MGIT™ TBc Identification Test (TBc ID)



Developed with 100 µl of an AFB+ smear-positive liquid culture after 15 minutes incubation time.

Teste de sensibilidade

- Por meio do MIC com os pontos de seus respectivos ponto de corte (guiar o tratamento)
 - CLSI *versus* EUCAST
 - Ponto de corte epidemiológico; Farmacocinética/Farmacodinâmica e desfecho clínico
- No entanto, já foram descritas na literatura discrepâncias entre a atividade do fármaco *in vitro* e *in vivo*, sendo o valor desses testes ainda incerto

- Na doença por MNT pulmonar existe evidência *in vitro* e *in vivo* no teste de sensibilidade em relação aos desfechos
 - *somente para macrolídeos e amicacina.*
- Atividade de fármacos via parenteral
 - atividade *in vitro* incluem amicacina, imipenem, ceftazidima e tigeciclina.
- Atividade de fármacos oral
 - atividade *in vitro* incluem macrolídeos, oxazolidinonas (linezolid) e clofazimina
- A **clofazimina** mostra atividade *in vitro*, age com **sinergismo com a amicacina e macrolídeos**, e previne emergência de resistência à amicacina

- Um painel de teste de sensibilidade para o MNT
 - deve incluir pelo menos:
 - Rifampicina, amicacina, cefoxitina, imipenem, claritromicin, linezolida, doxiciclina, tigeciclina, ciprofloxacino e moxifloxacino
 - A maioria do TS para guiar o tratamento
 - Poucos estudos do etarpenem e não têm evidências
- Em procedimento cirúrgico/estéticos deve-se retirar todas as lesões nos casos de *M. abscessus*
- Nas bronquiectasias deve-se avaliar a cirurgia

Table 5. Treatment Regimens for *Mycobacterium abscessus* by Macrolide Susceptibility (Mutational and Inducible Resistance)

Macrolide Susceptibility Pattern		No. of Drugs ^c	Preferred Drugs	Frequency of Dosing
Mutational ^a	Inducible ^b			
Susceptible	Susceptible	Initial phase ≥ 3	<i>Parenteral (choose 1–2)</i>	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
			Amikacin	
			Imipenem (or Cefoxitin)	
			Tigecycline	
			<i>Oral (choose 2)</i>	
			Azithromycin (clarithromycin) ^d	1 a 3 meses
			Clofazimine	
			Linezolid	
		Continuation phase ≥ 2	<i>Oral/inhaled (choose 2–3)</i>	
			Azithromycin (clarithromycin) ^d	
			Clofazimine	12 a 18 meses
			Linezolid	
			Inhaled amikacin	

a Resistência mutacional: **Nenhuma presente** — Isolado determinado como fenotipicamente **sensível** em 3–5 dias de incubação em cultura. **Presente** — Isolado determinado como fenotipicamente **resistente** em 3–5 dias de incubação ou sequenciamento identifica mutação *rrl* conhecida por conferir resistência.

b Resistência induzida: Gene *erm* funcional — Isolado determinado como **resistente** após 14 dias de incubação ou sequenciamento identifica sequência de gene funcional. Gene *erm* não funcional — Isolado determinado como **sensível** após 14 dias de incubação ou sequenciamento identifica **sequência truncada** ou mutação C28 (**na subespécie abscessus**).

Table 5. Treatment Regimens for *Mycobacterium abscessus* by Macrolide Susceptibility (Mutational and Inducible Resistance)

Macrolide Susceptibility Pattern		No. of Drugs ^c	Preferred Drugs	Frequency of Dosing
Mutational ^a	Inducible ^b			
Susceptible	Resistant	Initial phase ≥ 4	<i>Parenteral (choose 2–3)</i>	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
			Amikacin	
			Imipenem (or Cefoxitin)	
			Tigecycline	
			<i>Oral (choose 2–3)</i>	
			Azithromycin (clarithromycin) ^e	1 a 3 meses
			Clofazimine	
			Linezolid	
		Continuation phase ≥ 2	<i>Oral/inhaled (choose 2–3)</i>	
			Azithromycin (clarithromycin) ^e	12 a 18 meses
			Clofazimine	
			Linezolid	
			Inhaled amikacin	

e atividade da azitromicina (claritromicina) é improvável, mas pode ser adicionada por seus efeitos imunomoduladores, mas não deve ser contada como ativa contra *M. abscessus* com um gene *erm* funcional. Nesse cenário, culturas frequentes de escarro devem ser obtidas para detectar organismos potencialmente novos, como o complexo *M. avium*

Table 5. Treatment Regimens for *Mycobacterium abscessus* by Macrolide Susceptibility (Mutational and Inducible Resistance)

Macrolide Susceptibility Pattern				
Mutational ^a	Inducible ^b	No. of Drugs ^c	Preferred Drugs	Frequency of Dosing
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase ≥ 4	Parenteral (choose 2–3)	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
			Amikacin	
			Imipenem (or Cefoxitin)	
			Tigecycline	
			Oral (choose 2–3)	
		Continuation Phase ≥ 2	Azithromycin (clarithromycin) ^e	1 a 3 meses
			Clofazimine	
			Linezolid	
			Oral/inhaled (choose 2–3)	
			Azithromycin (clarithromycin) ^e	12 a 18 meses
			Clofazimine	
			Linezolid	
			Inhaled amikacin	

e atividade da azitromicina (claritromicina) é improvável, mas pode ser adicionada por seus efeitos imunomoduladores, mas não deve ser contada como ativa contra *M. abscessus* com um gene *erm* funcional. Nesse cenário, culturas frequentes de escarro devem ser obtidas para detectar organismos potencialmente novos, como o complexo *M. avium*

Quadro 11 – Tratamento de doença por bactérias do Complexo *M. fortuitum*^(a) e do grupo *M. chelonae*^(b)

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
Comum a todas as apresentações	Fase de ataque: Am injetável (3x/semana) Cla Mfx	3 meses
	Fase de manutenção: Cla Mfx	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

^(a) Espécies: *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. neworleansense*, *M. boenickei*, *M. houstonense*, *M. brisbanense*, *M. septicum*, e *M. setense* (83).

^(b) Subespécies: *M. chelonae chelonae*, *M. chelonae bovis* e *M. chelonae gwanakae* (57).

Table 3 Suggested antibiotic regimens for adults with *M. avium* complex-pulmonary disease

<i>M. avium</i> complex-pulmonary disease	Antibiotic regimen
Non-severe MAC-pulmonary disease (ie, AFB smear-negative respiratory tract samples, no radiological evidence of lung cavitation or severe infection, mild-moderate symptoms, no signs of systemic illness)	Rifampicin 600 mg 3× per week and Ethambutol 25 mg/kg 3× per week and Azithromycin 500 mg 3× per week or clarithromycin 1 g in two divided doses 3× per week Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion.
Severe MAC-pulmonary disease (ie, AFB smear-positive respiratory tract samples, radiological evidence of lung cavitation/severe infection, or severe symptoms/signs of systemic illness)	Rifampicin 600 mg daily and Ethambutol 15 mg/kg daily and Azithromycin 250 mg daily or clarithromycin 500 mg twice daily and consider intravenous amikacin for up to 3 months or nebulised amikacin Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion.
Clarithromycin-resistant MAC-pulmonary disease	Rifampicin 600 mg daily and Ethambutol 15 mg/kg daily and Isoniazid 300 mg (+pyridoxine 10 mg) daily or moxifloxacin 400 mg daily and consider intravenous amikacin for up to 3 months or nebulised amikacin Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion.

Quadro 8 – Tratamento de doença por espécies do CMA^(a)

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
Geral, sem complicações	Cla R ou R + H em dose fixa combinada (RH) E	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro
Formas graves e cavitárias	Am (entre 3 a 6 meses, dependendo da evolução clínica) Cla R ou RH E	

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

^(a) Espécies: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. bouchedurhonense*, *M. timonense*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare* e *M. lepraemurium*) (81).

Table 4 Suggested antibiotic regimen for adults with *Mycobacterium kansasii*-pulmonary disease

<i>M. kansasii</i> -pulmonary disease	Antibiotic regimen
Rifampicin-sensitive <i>M. kansasii</i> -pulmonary disease	Rifampicin 600 mg daily and Ethambutol 15 mg/kg daily and Isoniazid 300 mg (with pyridoxine 10 mg) daily or Azithromycin 250 mg daily or Clarithromycin 500 mg twice daily Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion.

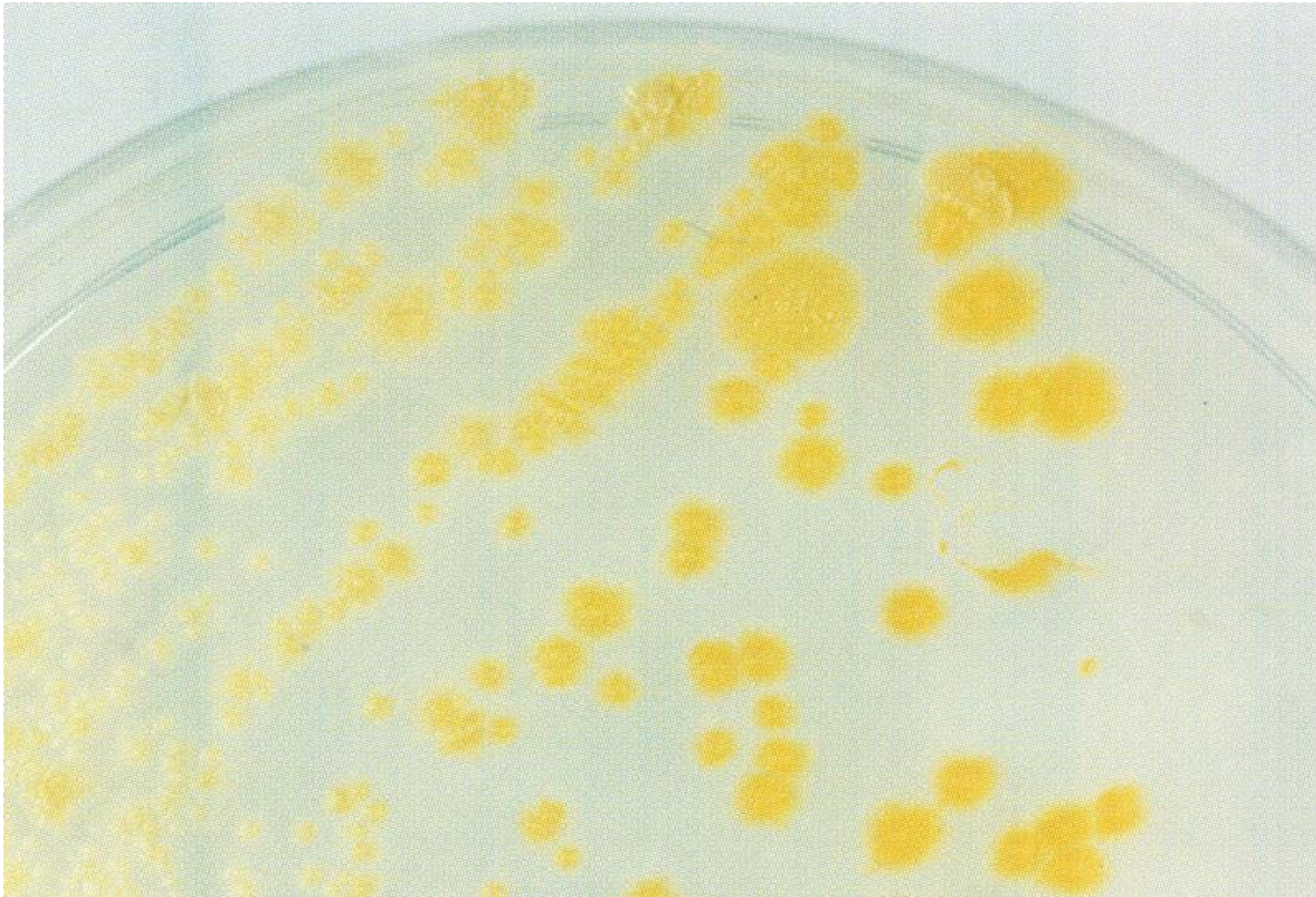
Quadro 9 – Tratamento de doença por *M. kansasii*

Apresentação da doença	Tratamento recomendado	Tempo de tratamento
Geral, sem complicações (quando sensível a R)	RH E	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro
Geral, sem complicações (quando resistente a R)	H E Cla	
Geral, sem complicações (na ausência de teste de suscetibilidade)	RH E Cla	
Formas graves e cavitárias	Am (entre 3 e 6 meses, dependendo da evolução clínica) RH E Cla	

Fonte: CGDR/DCCI/SVS/MS.

MNT - Estudos futuros

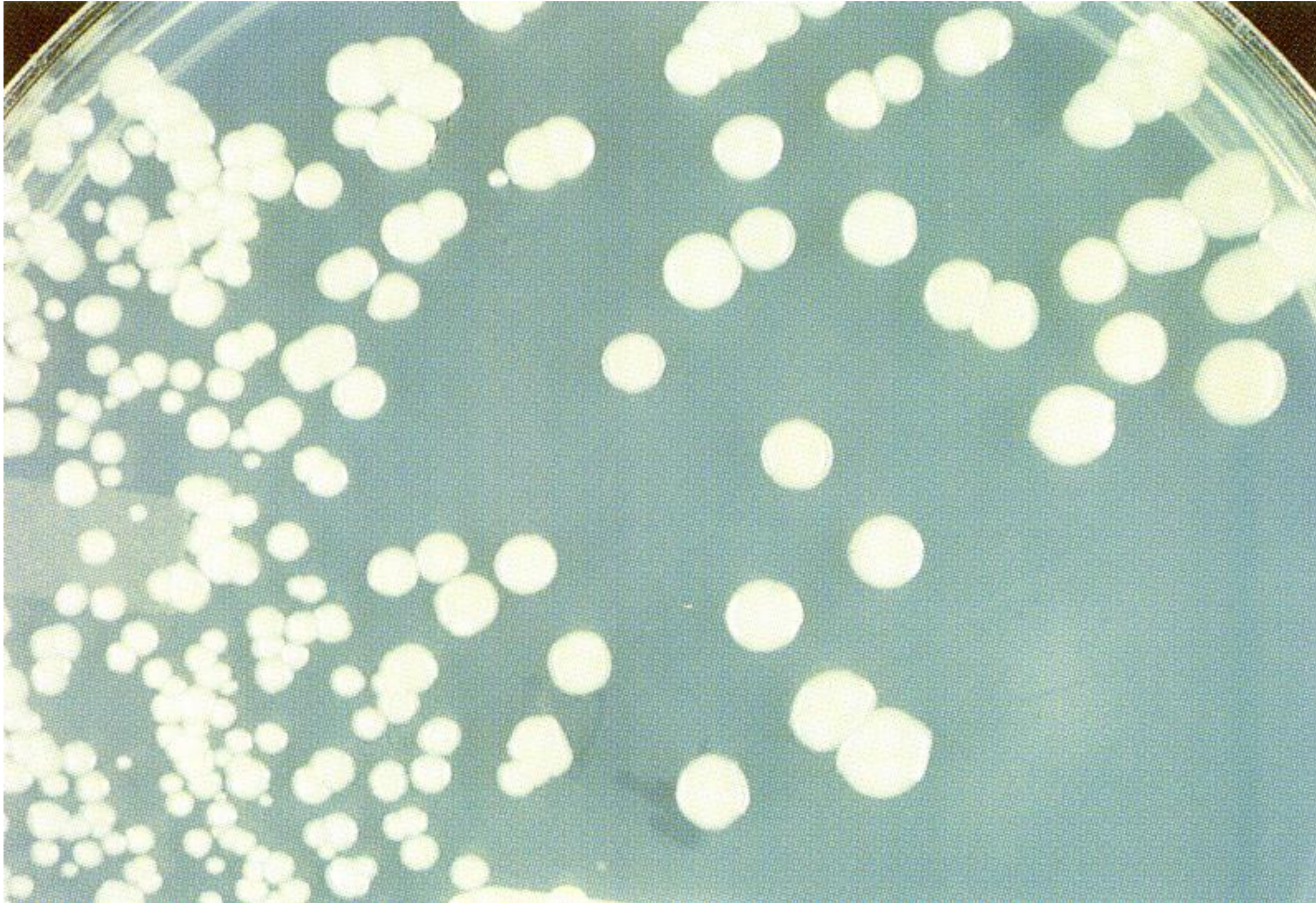
- Melhor entendimento da epidemiologia, transmissão e aspectos clínicos
- Avaliação de novos fármacos com atividade efetiva
- Reavaliar os pontos de corte dos MIC que tenham correlação *in vivo*/desfecho



Mycobacterium kansasii



M. tuberculosis



Mycobacterium chelonae



M. tuberculosis

MNT – CA de mama





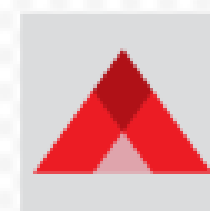
OBRIGADA!

E-mail:

silvanaspindola@gmail.com



SAÚDE



**MINAS
GERAIS**

GOVERNO
DIFERENTE.
ESTADO
EFICIENTE.