

CLARICE PAIVA DE OLIVEIRA

**RELATO DE CASO: INFECÇÃO PULMONAR POR
MICOBACTÉRIA NÃO TUBERCULOSA EM
PACIENTE COM DOENÇA DE CROHN EM USO DE
ANTI-TNF.**

Brasília

2020

CLARICE PAIVA DE OLIVEIRA

**RELATO DE CASO: INFECÇÃO PULMONAR POR MICOBACTÉRIA NÃO
TUBERCULOSA EM PACIENTE COM DOENÇA DE CROHN EM USO DE ANTI-
TNF**

Monografia apresentada a Faculdade
de Ciências da Educação e Saúde
para obtenção do grau de bacharel
em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana
Teixeira de Campos

Brasília

2020

CLARICE PAIVA DE OLIVEIRA

**RELATO DE CASO: INFECÇÃO PULMONAR POR MICOBACTÉRIA NÃO
TUBERCULOSA EM PACIENTE COM DOENÇA DE CROHN EM USO DE ANTI-
TNF.**

Monografia apresentada a Faculdade
de Ciências da Educação e Saúde
para obtenção do grau de bacharel
em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana
Teixeira Campos

Brasília, 06 de outubro de 2020

BANCA EXAMINADORA:

Dr Ricardo Jacarandá de Faria e

Dr. Allan Eurípedes Rezende Napoli

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
ÍNDICE DE TABELAS	7
RESUMO.....	8
OBJETIVO.....	9
METODOLOGIA.....	10
INTRODUÇÃO	11
RELATO DE CASO.....	14
DISCUSSÃO	16
O papel do TNF na doença de Crohn e os medicamentos anti-TNF.....	16
Prevalência de micobacterioses no mundo e no Brasil	17
Classificação das micobactérias	18
Análise epidemiológica das doenças causadas por MNT no Brasil	20
Fisiopatologia da doença por MNT.....	22
O quadro clínico da doença pulmonar por MNT.....	23
Diagnóstico da doença pulmonar por MNT	24
Tratamento da infecção pulmonar por MNT	25
Prognóstico do paciente com doença de Crohn após tratamento com anti-TNF	28
CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-TNF – Anti-Tumor Necrosis Factor, Anti- fator de necrose tumoral

AR – Artrite Reumatóide

ATS/IDSA - American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America

BAAR – Baciloscopia Ácido-Álcool Resistente

BCG – Bacille Calmette et Guérin

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CEP – Conselho de Ética e Pesquisa

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

COX2 – Ciclo-oxigenase-2

DII – Doença Inflamatória Intestinal

Erm – Eritromicina ribossomo metilase

EUA – Estados Unidos da América

IFN γ - Interferon Gama

IGRA – Interferon-Gamma Release Assays

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

MABC – Complexo *Mycobacterium abscessus*

Mab – *Mycobacterium abscessus subs abscessu*

MAC – Complexo *Mycobacterium avium*

Mbo - *Mycobacterium abscessus subs bolletii*

Mma – *Mycobacterium abscessus subs massiliense*

MNT – Micobactéria Não Tuberculosa

mTNF – Fator de necrose tumoral ligado a membrana

NTM – Nontuberculous Mycobacteria

PCR – Reações em Cadeia de Polimerase

PPD – Pterona Purificada Derivada

PT – Prova tuberculínica

sTNF – Fator de necrose tumoral solúvel

TB – Tuberculose

TCAR – Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF – Tumor Necrosis Factor, Fator de necrose tumoral

TNFR1 – Receptor 1 do Fator de Necrose Tumoral

TNFR2 – Receptor 2 do Fator de Necrose Tumoral

UniCeUB – Universidade Centro Universitário de Brasília

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estudos clínicos e epidemiológicos sobre isolamento de MNT no Brasil. .21	
Tabela 2. Estudos recentes que apresentam a incidência de pacientes com doença por MNT em uso de anti-TNF.....23	

RESUMO

Neste trabalho é relatado um caso de paciente em tratamento para doença de Crohn que apresentou quadro de doença pulmonar com cultura positiva para micobactéria não tuberculosa. Um caso raro que vem sendo cada vez mais relatado na literatura médica, pacientes que usam anti-TNF e desenvolveu um quadro pulmonar com tosse, piora da função respiratória podendo chegar a apresentar hemoptise. E por meio de pesquisa na literatura, é descrito método diagnóstico, tratamento preconizado e prognóstico do paciente que desenvolve doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa quando em uso de anti-TNF.

Método: Análise de prontuário do paciente seguido por revisão bibliográfica em livros-texto e nas bases de dados dos portais e periódicos do Pubmed e Lilacs.

Palavras-chaves: doença de Crohn, anti-TNF, infecção pulmonar, micobactéria não tuberculosa, relato de caso.

ABSTRACT

In this paper, is reported a case of a patient being treated for Crohn's disease who presented pulmonary disease with a positive culture for non-tuberculous mycobacteria. A rare case that has been increasingly reported in the medical literature, patients who use anti-TNF and developed a pulmonary condition such as cough, worsening of respiratory function and may even present hemoptysis. And through literature search, is described diagnostic method, recommended treatment and prognosis of the patient who develops pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria when using anti-TNF.

Key words: Crohn's disease, anti-TNF, pulmonary infection, nontuberculous mycobacteria, case report.

OBJETIVO

Este projeto tem o objetivo de apresentar o caso de uma paciente com doença de Crohn em tratamento com anti-TNF alfa que apresentou quadro de infecção por micobactéria não tuberculosa, manifestação rara em pacientes sem comorbidades pulmonares ou imunológicas.

Os objetivos secundários são discutir o diagnóstico da doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa, o tratamento proposto em literatura científica para esse tipo de infecção pulmonar em pacientes imunossuprimidos, relatar o prognóstico dessa doença e discutir a possibilidade de continuidade do tratamento da doença de base com imunossuppressores.

METODOLOGIA

Para realização do trabalho foi necessária análise do prontuário do paciente após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE e submissão e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do UniCeUB sob CAAE de número 36203420.8.0000.0023, seguido por revisão bibliográfica em livros-texto e nas bases de dados dos portais de periódicos do Pubmed e Lilacs. Os descritores para busca na base de dados são: anti-TNF, micobactéria não tuberculosa, doença de Crohn, relato de caso

Descritores: Crohn disease, Crohn disease management, crohn disease treatment predisposition to infections, anti-TNF, anti-TNF pulmonary disease, anti-TNF pulmonary disease mycobacterium, anti-TNF infection predisposition, mycobacterium atypical, nontuberculous mycobacterium, anti-TNF NTM, NTM relapse, granulomatous action TNF, anti-TNF alpha action.

Descritores Lilacs: anti-TNF doença pulmonar, anti-TNF doença pulmonar por micobactéria, tratamento de doença de Crohn doença pulmonar, micobactéria não tuberculosa.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal que cursa com sintomas como dor abdominal, diarreia, sangramento retal, febre, fadiga e perda de peso. É uma doença progressiva que leva a danos e incapacidade intestinal. Todos os segmentos do trato gastrointestinal podem ser afetados, sendo os segmentos de acometimento mais comum o íleo terminal e o cólon. Acredita-se que a doença de Crohn dependa da interação entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e microbiota intestinal, resultando de uma resposta imune anormal da mucosa e de uma disfunção da barreira epitelial. ⁽¹⁾

A sugestibilidade da doença pode ser feita por avaliação da calprotectina fecal, exame que tem sensibilidade de 83% e especificidade de 60% ⁽²⁾ e da lactoferrina ⁽³⁾. O diagnóstico é confirmado com a visualização direta do lúmen intestinal identificando lesões características da doença por meio de exames como endoscopia, de preferência, com coleta de biópsia. A histopatologia da inflamação é tipicamente transmural crônica, irregular, com aumento do número de linfócitos e plasmócitos, irregularidade descontínua das criptas e presença de granulomas não caseosos na lâmina própria ⁽³⁾.

Metade dos pacientes pode evoluir com complicações, como estenoses, fístulas ou abscessos. As atuais estratégias terapêuticas visam à remissão da inflamação, com o objetivo de prevenir complicações e interromper o curso progressivo da doença. A escolha terapêutica é orientada de acordo com a idade, comorbidades, sintomas, estado da inflamação, localização e extensão da doença e risco geral de doença mais grave e complicada.

A doença de Crohn tem como base terapêutica uma série de medicamentos: corticoides, que induzem remissão da inflamação, mas não são indicados como drogas de manutenção; imunomoduladores, que têm ação inicial lenta, e podem ser usados como drogas de manutenção, e em pacientes com doença moderada e grave podem ser combinadas com anticorpo anti-TNF; biológicos, que incluem os agentes anti-TNF e outras classes. Apresentam alta eficácia na remissão da doença, porém trazem risco maior para desenvolvimento de certos tipos de câncer e infecções ⁽²⁾. O uso de corticosteroides foi principalmente associado a infecções por fungos (*Candida spp.*), azatioprina a infecções virais e terapia anti-TNF a infecções

por fungos ou micobactérias ⁽⁴⁾, demonstrando que algumas medicações são sabidamente predisponentes de doenças oportunistas.

É importante salientar que antes do uso de anti-TNF, deve ser feita investigação meticulosa para tuberculose latente e ativa, entre outras infecções oportunistas latentes, avaliando a presença de fatores de risco epidemiológicos, exame físico, radiografia de tórax e testes cutâneos de tuberculina ⁽⁵⁾.

Na prática clínica, os agentes inibidores de TNF- α revolucionaram o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como a doença de Crohn. Desde então, seu uso foi ampliado, mas essa terapia elevou o risco de desenvolvimento de doenças infecciosas ⁽⁶⁾. Medicamentos imunomoduladores e imunossupressores também foram associados a infecções oportunistas específicas, dependendo de seu impacto na função imune do hospedeiro ⁽⁷⁾. Têm sido descritas doenças como tuberculose, micoses sistêmicas, legionelose e encefalopatia multifocal progressiva em pacientes usuários dessa classe de medicamento ⁽⁸⁾.

No estudo desenvolvido por Baddley, et. al., em um grupo de 33.324 pacientes com diversas doenças autoimune crônicas, que iniciaram o uso de anti-TNF pela primeira vez, identificou 80 pacientes que desenvolveram doença oportunista não viral. A terceira doença oportunista mais comum foi a tuberculose atingindo 10 indivíduos (12,5%), e o acometimento por micobactéria não tuberculosa (MNT) representou a quarta causa, com 9 pacientes (11,3%) empatando com histoplasmose.

A infecção por MNT geralmente é uma doença progressiva causada por um microrganismo que possui capacidade patogênica limitada (ou nenhuma) em circunstâncias comuns, mas que pode causar doenças graves quando associada a alguma doença de base que cause imunossupressão ou a alguns tipos de tratamento ⁽⁴⁾.

O aumento do uso terapêutico de drogas antagonistas dos receptores do fator de necrose tumoral (TNF), tem sido associado a um aumento concomitante nas infecções por MNT ⁽⁹⁾. A sua comercialização, aqui no Brasil, é realizada em três formas: infliximabe (anticorpo anti-TNF monoclonal quimérico), adalimumabe (anticorpo anti-TNF monoclonal humano) ⁽¹⁰⁾ e o certolizumabe (molécula peguilhada da porção Fab do anticorpo monoclonal humano). Todos agem inibindo o

TNF, uma citocina pró-inflamatória de ação quimiotáxica para leucócitos que é capaz de combater quadros infecciosos ⁽¹¹⁾ por meio da ativação e aumento da atividade fagocitária dos macrófagos, auxiliando na contenção de doenças crônicas por formação de granuloma, como no caso da tuberculose ⁽¹²⁾.

Até o momento poucos estudos descrevem a incidência de infecções oportunistas por MNT no mundo. É difícil determinar a gravidade e definir o risco, por serem infecções raras e pela variabilidade dos grupos de estudos ⁽⁸⁾. Uma minoria delas está relacionada ao paciente com doença inflamatória intestinal em tratamento com anti-TNF ⁽¹³⁾. A não existência de diretrizes de triagem para MNT pode representar um empecilho na identificação dessa doença nesse grupo de pacientes.

No Brasil há uma diversidade de espécies de micobactéria não tuberculosa que causam doença pulmonar ⁽¹⁴⁾. O diagnóstico das micobacterioses pulmonares é bastante complexo e necessita da combinação entre achados clínicos, radiológicos e microbiológicos. A apresentação clínica é variável e inespecífica, podendo se assemelhar ao quadro de tuberculose. Os achados nas radiografias podem variar de lesões cavitárias a nodulares. O isolamento pela cultura e a identificação da mesma espécie de MNT a partir de pelo menos duas amostras distintas de escarro, uma amostra de lavado brônquico ou de biopsia pulmonar são as recomendações mínimas para o diagnóstico microbiológico da doença ⁽¹⁵⁾.

Devido a sua ampla distribuição no meio ambiente, as micobactérias não tuberculosas podem ser identificadas na amostra por contaminação, sendo importante diferenciar colonização de infecção. Pode ocorrer colonização quando há bactéria na amostra sem doença, infecção quando há manifestação de doença ou pseudoinfecção, quando ocorre contaminação do material coletado. Surto de colonização e pseudoinfecção são descritos relacionados à presença de micobactéria no sistema de distribuição de água potável e em instrumentos médicos descontaminados inadequadamente ⁽¹⁵⁾.

O presente estudo busca descrever o caso de uma paciente em uso de inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF) que apresentou um quadro de infecção por micobactéria não tuberculosa.

RELATO DE CASO

EDPS, feminino, 61 anos, foi diagnosticada com doença de Crohn em 2003, iniciando com quadro de disenteria, proctalgia, tenesmo e presença de necrose perineal. Foi submetida a colostomia para desvio do trânsito intestinal, e subsequentemente fez uso de Infliximab, no período de 04/2005 a 11/2006. Como uma fístula perianal se manteve aberta mesmo após a melhora da necrose perineal, a paciente teve o tratamento trocado para Adalimumabe a partir de 06/2009. A partir daí, apresentou melhora do quadro com fechamento da fístula, o que possibilitou a reconstrução do trânsito intestinal em 04/2012. Permaneceu em uso de Adalimumabe 40mg a cada 14 dias, mantendo a doença inativa.

Ao procurar atendimento médico no dia 16/03/18, a paciente queixou-se de tosse iniciada em janeiro do mesmo ano. Durante a consulta, apresentou exames radiográficos normais e ausculta respiratória sem alteração, tendo sido levantada a hipótese diagnóstica de rinosinussopatia crônica e indicado tratamento com Prednisolona. Como a paciente retornou com a mesma queixa no dia 11/05/18, foi associado antibiótico Amoxicilina e Clavulanato.

Como houve persistência do quadro respiratório, foi solicitada pesquisa de BAAR no escarro em fev/2019, que detectou a presença de micobactéria. Quando foi iniciado esquema com Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol dia 29/03/19, nesse momento foi suspenso o Adalimumabe. A paciente apresentou intolerância medicamentosa (com quadro de empachamento pós-prandial, dor abdominal em cólica e hiporexia) no dia 09/05/19 quando a medicação foi suspensa, e retomada no dia 29/05/2019 com Claritomicina, Rifampicina, Isoniazida e Etambutol, no dia 08/08/2019, após apresentação do resultado da cultura que identificou *Mycobacteroides abscessus subsp Bolletti* a indicação foi de manutenção do tratamento até que fosse liberada a medicação para tratamento específico da micobactéria não tuberculosa.

No dia 09/09/2019, foi suspensa medicação anterior e iniciado tratamento específico da MNT, com Capreomicina, Linezolida e Moxifloxacino, que foi mantido até o fim do tratamento, em 09/12/2019.

A paciente apresentou cultura negativa para micobactéria não tuberculosa no dia 15/04/20 e segue em acompanhamento com pneumologista.

Atualmente a paciente esta em uso de Mesalazina 500 mg 3g/dia, Vitamina B12 (1x a cada 3 meses), Vitamina D (50000 UI/semana), Sotalol 120 mg, Puran 37 mcg. Sem queixas de sintomas respiratórios. Não houve retomada no uso de anti-TNF.

DISCUSSÃO

O papel do TNF na doença de Crohn e os medicamentos anti-TNF

Tem-se preconizado como tratamento da doença de Crohn uma diversidade de medicamentos além do anti-TNF, sendo eles: corticosteróides, tiopurinas, metotrexato, inibidores de calcineurina, ou outros produtos biológicos. Possuem modos de ação diferentes, mas todos comprometem, em certa medida, a resposta imune do paciente ⁽⁴⁾.

O TNF é uma citocina produzida, principalmente, por monócitos como o macrófago e desempenha um papel importante em infecções, lesões, inflamação e desenvolvimento tumoral. Quando liberada dos macrófagos, o TNF representa a primeira linha de defesa, ativando outras células imunológicas e mediando a produção de citocinas pró-inflamatórias. Também atua diretamente na barreira epitelial intestinal, uma vez que desfaz as junções estreitas intestinais ⁽¹⁶⁾.

Sua ação como mediador do processo inflamatório no intestino é crucial. É produzido por células da mucosa, em sua maioria macrófagos e células T, mais especificamente as células NK. Ele atua em duas formas: como um TNF ligado a membrana (mTNF) e como TNF solúvel (sTNF). Os dois atuam em receptores que desencadearão a produção de citocinas. São dois principais receptores: o TNFR1 que liga-se tanto ao mTNF quanto ao sTNF e induz a apoptose celular e secreção de citocinas como IL-8, IL-1, IL-6, COX2 e TNF, e o TNFR2, que liga-se ao mTNF, atuando mais em células endoteliais e linfócitos, principalmente na proliferação, migração e produção de citocinas, como IL-1 e IL-6 ^{(17) (18)}.

Acredita-se que na doença de Crohn a ação direta dessas citocinas inflamatórias em concentrações aumentadas causem danos ao intestino, caracterizando o padrão de lesão intestinal conhecido da doença de Crohn.

Porém, o TNF apresenta uma importante função protetora. Age aumentando a capacidade fagocitária dos macrófagos e melhora a capacidade de combate a micobactérias em conjunto com o IFN γ (interferon-gama). O TNF é crucial para o recrutamento de células inflamatórias, estimulando a produção de quimiocinas e induzindo a adesão molecular no endotélio vascular. Na ausência dessa sinalização do TNF, ocorre ruptura das formações granulomatosas, estruturas imunológicas

formadas em resposta à persistência do antígeno, assim como a dissolução de granulomas em casos de infecções crônicas ⁽¹⁹⁾.

Usado no tratamento de diversas doenças autoimunes, acreditava-se inicialmente que o anti-TNF neutralizava diretamente o TNF, o que resultaria na supressão da inflamação desencadeada pela citocina. Porém, considerando a complexidade da sinalização do TNF, há indicativos de que a medicação supressora do TNF atue de forma mais complexa. São descritos seis mecanismos que tentam explicar a ação desse imunomodulador na doença de Crohn: neutralização, modulação do sistema imune, apoptose dependente de Fc, sinalização de fora para dentro, apoptose direta e indireta ^{(17) (18)}.

Sendo o assim, a imunossupressão causada pelo anti-TNF representa um risco para infecções oportunistas, o que torna importante a pesquisa nesses pacientes por infecções como tuberculose latente, hanseníase ⁽²⁰⁾, histoplasmose entre outras doenças infecciosas granulomatosas ⁽²¹⁾.

Prevalência de micobacterioses no mundo e no Brasil

A tuberculose ainda representa uma doença com grande mortalidade a nível mundial, apesar da descoberta de medicação eficaz para o seu tratamento no século 20. Em 2014 estimou-se que entre 20 e 26% da população mundial estavam infectados com tuberculose latente, o equivalente a 1,7 bilhões de pessoas, e em 2016 houve uma incidência mundial de 10,4 milhões de novos casos de TB ⁽²²⁾.

O Brasil é um país que apresenta altas taxas de contaminação por *Mycobacterium tuberculosis*, o que torna importante o rastreamento da tuberculose em qualquer paciente em que esteja programado o início do tratamento com droga biológica como o anti-TNF, pois esse procedimento reduz o risco de desenvolvimento da doença tuberculosa ⁽²³⁾. Está indicada a realização de radiografia de tórax, prova tuberculínica (PT) ou Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) para pesquisa de doença latente ^{(24) (25)}.

A prova tuberculínica geralmente mostra sensibilidade satisfatória, a principal desvantagem é a especificidade reduzida. Devido à exposição humana a micobactérias não tuberculosas (MNT) e à cepa da vacina contra a tuberculose, Bacille Calmette et Guérin (BCG), acredita-se que ocorram respostas imunes

reativas cruzadas. Proteínas imunogênicas conservadas em todo o gênero *Mycobacteria* são os principais componentes da proteína purificada derivada (PPD) de *M. bovis*, usada para a realização da prova tuberculínica ⁽²⁶⁾. O uso desses antígenos para o diagnóstico de tuberculose pode levar a resultados falso positivos, provocado pela exposição de humanos e animais a MNT patogênicos, que têm genes e proteínas em comum com o *Mycobacterium tuberculosis* ⁽²⁷⁾.

No Brasil há indicação de tratamento da infecção latente pelo *M.tuberculosis* quando PT > 5 mm ou IGRA positivo, em pacientes em uso de anti-TNF. Para escolha terapêutica, existem dois esquemas preconizados pelo Ministério da Saúde: um com isoniazida na dose de 5 a 10 mg/kg (dose máxima de 300 mg), totalizando 180 doses administradas entre seis a nove meses ou 270 doses entre nove a doze meses; ou rifampicina na dose de 10mg/kg (dose máxima de 600 mg), perfazendo 120 doses num período de quatro a seis meses ⁽²⁵⁾.

Em um estudo caso-controle realizado na cidade de Ontário com pacientes em tratamento para artrite reumatoide que usaram medicação antirreumática específica, dentre elas o anti-TNF, constatou-se que em um grupo de 56.269 pacientes identificaram-se 37 casos de TB e 211 casos de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas. Ressalta-se que houve poucos casos de tuberculose em comparação com MNT; isso ocorreu por que os pacientes passaram por uma triagem para investigação de TB latente, como é preconizado antes do início do tratamento com anti-TNF ⁽²³⁾, procedimento que diminuiu consideravelmente sua incidência. Já em um estudo nacional em que foram analisadas 1300 culturas de escarro positivas no período entre 1996 – 2005, foram constatados 983 positivos para o *m.tuberculosis* e 317 para MNT ⁽²⁸⁾.

Classificação das micobactérias

O gênero *Mycobacteria* tem como principal representante o *Mycobacterium tuberculosis*, e além dele existem o *M.leprae* e as MNT. Esse último grupo representa espécies saprofíticas do solo e da água que ocasionalmente podem causar infecções oportunistas em humanos e animais. A classificação taxonômica das MNTs exclui *M. leprae* e outras espécies restritas que não são saprófitas e que não são conhecidas por habitarem qualquer nicho ecológico ⁽²⁹⁾.

Apesar dessa bactéria ser onipresente no ambiente, infecções causadas por MNT em pacientes sem comorbidades são raras. Sua baixa patogenicidade em humanos faz com que a preocupação em relação a esses organismos seja menor ⁽³⁰⁾. Existem mais de 170 espécies de MNT descritas ⁽³¹⁾, sendo a grande maioria das cepas não patogênicas em humanos nem em animais. E desse número, em média 24 a 36 espécies foram capazes de crescer em experimentos laboratoriais ⁽³²⁾. Sendo considerados patógenos oportunistas, causando infecções em pacientes que já possuem uma condição de base com comprometimento da imunidade.

As micobactérias são organismos aeróbicos e não móveis que são identificáveis em testes de mancha ácido-álcool resistente. Eles têm uma parede celular hidrofóbica rica em lipídios, que é mais espessa do que a maioria das outras bactérias. A espessura e a composição da parede celular tornam as micobactérias impermeáveis aos nutrientes hidrofílicos e resistentes a metais pesados, desinfetantes e antibióticos ⁽⁹⁾.

As MNT contêm uma camada de ácido micólico hidrofóbico em sua parede celular. Devido a essa propriedade, elas geralmente não são vistas ao se utilizar a coloração de Gram. O melhor método para a detecção de micobactérias não tuberculosas é a coloração com fluorocromo, um tipo de coloração ácido-álcool resistente em que essas micobactérias aparecerão como bacilos corados de amarelo a laranja.

As micobactérias não tuberculosas são divididas em dois grupos: MNT de crescimento rápido (crescimento de colônias varia entre 2 a 48 horas), MNT de crescimento lento (mais de 7 dias para formação de colônias) ⁽³⁰⁾. É importante salientar que as micobactérias de crescimento rápido geralmente não são vistas, mesmo com a coloração com fluorocromo, e as micobactérias não tuberculosas em geral são visualizadas em apenas 30% a 60% dos casos. O grupo de MNT de crescimento rápido é mais sensível ao processo de descoloração na coloração ácido-álcool resistente, e acredita-se que o uso de métodos mais delicados para descoloração possa aumentar a chance de visualizar essas bactérias. Outros métodos de coloração menos sensíveis que também podem ser utilizados incluem o método de Ziehl-Neelsen e a coloração de Kinyoun ⁽³³⁾.

Essa classificação, tradicionalmente, era feita de acordo com a morfologia da colônia, a taxa de crescimento e a pigmentação. Com o desenvolvimento

tecnológico, esse sistema de classificação se tornou menos útil, sendo utilizados métodos de identificação com sistemas de diagnósticos moleculares rápidos, que as classificam de acordo com a taxa de crescimento ⁽³⁴⁾. A partir do uso de filogenia molecular foi possível manter essa classificação de forma mais eficiente ⁽²⁹⁾.

Dentre as espécies mais comuns do grupo de MNT de crescimento lento estão o complexo *M. avium* (MAC), causador de condições pulmonares atípicas. Dentro desse grupo ainda são comuns: *M.kansasii*, *M.simae complex*, entre outras ⁽³⁰⁾.

Nas espécies de MNT de crescimento rápido, podemos citar *M.fortuitum*, *M.chelonae*, *M.abscessus complex* (MABC), na qual podemos identificar a subespécie bolletii ⁽³⁰⁾. Existe uma recomendação de que o MABC seja dividido em três subespécies intimamente relacionadas: *M. abscessus subsp. abscessu* (Mab), *M. abscessus subsp. massiliense* (Mma) e *M. abscessus subsp. bolletii* (Mbo) ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾. Em muitas partes do mundo, o *M. abscessus* perde apenas para o MAC como um MNT mais comumente isolado e clinicamente importante, sendo que, dentre as subespécies, o Mbo é mais frequente na Europa, enquanto o Mab e Mma são mais relatados nos EUA e no leste Asiático ⁽²⁹⁾.

Análise epidemiológica das doenças causadas por MNT no Brasil

As MNT podem ser encontradas em inúmeros locais: água, solo, poeira e plantas ⁽³⁰⁾ ⁽³²⁾. A principal fonte de exposição à MNT é a água potável, e é mais prevalente no hemisfério norte ⁽³⁷⁾.

Estudos da América do Norte, Europa e Ásia tem demonstrado o aumento da incidência de doenças causadas por MNT nas últimas 2 décadas. A prevalência de casos de MNT aumentou de 2,4/100.000 no início dos anos 80 para 15,2/100.000 em 2013 nos EUA ⁽³⁸⁾.

Na América do Sul um estudo que contou com a participação de três laboratórios identificou um total de 393 casos com infecção por MNT. Dessas, 31% representam as MAC, 20% *M.kansaii*, 21% micobactérias de crescimento rápido (que incluem o MABC), 17% *M.gordonae* e 11% outras micobactérias de crescimento lento ⁽³⁹⁾.

A prevalência de infecção por MABC foi maior na Ásia, onde compõem 31% de todos os MNT isolados. O motivo da alta taxa de isolamento de MNT de crescimento

rápido nos países asiáticos permanece incerto, embora fatores geográficos ou climáticos, fatores de hospedeiros e laboratoriais tenham sido sugeridos ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾.

Poucos estudos epidemiológicos apresentam taxas confiáveis que espelham a incidência de infecções por MNT no Brasil. Foram sintetizados na Tabela 1 alguns estudos que avaliaram esse dado em regiões específicas do Brasil.

Tabela 1. Estudos clínicos e epidemiológicos sobre isolamento de MNT no Brasil.

Autores	Estado brasileiro	Período	Pcnt (n)	Espécies predominantes	Preencheram os critérios para doença pulmonar por MNT (%)*
Matos et.al ⁽⁴⁰⁾	Bahia	1998-2003	19	<i>M.chelonae</i> / <i>M.abscessus</i> / MAC / <i>M.kansaii</i>	14 (74,4)
Fusco da Costa et al. ⁽⁴¹⁾	Pará	2010 – 2011	38	<i>M.massiliense</i> / <i>M.avium</i> / <i>M.intracellulare</i>	29 (76,3)
Lima et al. ⁽⁴²⁾	Rondônia	2008-2010	45	<i>M.abscessus</i> / <i>M.avium</i> / <i>M.fortuitum</i>	19 (46,7)
De Mello et al. ⁽⁴³⁾	Rio de Janeiro	1993 - 2011	174	<i>M.kansaii</i> / MAC / <i>M.abscessus</i>	101 (58)
Carneiro et al. ⁽¹⁴⁾	Rio Grande do Sul	2003 - 2013	100	MAC / <i>M.kansaii</i> / <i>M.abscessus</i>	74 (74)
Marques et al. ⁽¹⁵⁾	São Paulo	2011 - 2014	2.843	<i>M.abscessus</i> / <i>M.kansaii</i> / <i>M.avium</i> / <i>M.fortuitum</i> / <i>M.intracellulare</i> / <i>M.gordonae</i>	1.014 (35,67)
Zamaroli et al. ⁽⁴⁴⁾	São Paulo	2000-2005	125	<i>M.kansaii</i> / MAC / <i>M.fortuitum</i> / <i>M.peregrinum</i> / <i>M.gordonae</i> / <i>M.terrae</i> / <i>M.nonchromogenicum</i> / <i>m.intracellulare</i> / <i>M.flavescens</i> / <i>M.bohemicum</i> / <i>M.chelonae</i> / <i>M.shimoidei</i>	24 (19,2)
Pedro et al. ⁽²⁸⁾	São Paulo	1996-2005	317	<i>M.avium</i> / <i>M.gordonae</i> / <i>M.fortuitum</i> / <i>M.chelonae</i> / <i>M.terrae</i> / <i>M.kkansaii</i>	72 (33,3)

MNT: micobactéria não tuberculosa, MAC: *mycobacterium avium complex* (complexo *M.avium*). *De acordo com guideline da ATS/IDSA 2007

Dentre os trabalhos citados na tabela acima nenhum apresenta o isolamento de *Mbo* em cultura de escarro. Isso pode ocorrer pelo fato de a América do Sul ser região endêmica do *Mycobacterium tuberculosis*, muitos casos podem ainda se passar por um quadro de tuberculose pulmonar crônica, sendo que podem ser causados por MNT ⁽⁴⁵⁾.

Fisiopatologia da doença por MNT

A infecção se inicia quando o paciente entra em contato com a MNT: a aerosolização de gotículas pequenas o suficiente para entrar nos alvéolos é a provável porta de entrada da doença pulmonar por MNT ⁽³⁸⁾. Os chuveiros têm sido implicados como fonte primária de exposição à MNT em aerossol. A presença de aquecedor capaz de atingir temperaturas maiores que 54°C demonstram certa proteção em relação ao desenvolvimento da doença. O principal foco de disseminação urbana da doença é via encanamento ⁽⁹⁾ ou ela ainda pode ser adquirida através do contato direto com material contaminado, através de traumas, feridas cirúrgicas ou exposição ambiental ⁽¹²⁾. Não há comprovação quanto à transmissão pessoa para pessoa ⁽²⁹⁾.

Ao se deparar com uma MNT, o sistema imune normal ativa macrófagos para fagocitá-las, que liberam TNF, citocina responsável pela ativação de uma via de recrutamento para mais macrófagos, neutrófilos e células-T. Esse processo é responsável por aniquilar a MNT, por meio da liberação de óxido nítrico e de radicais livres. Os macrófagos, neutrófilos e células-T recrutados para o local da infecção podem resultar em uma formação granulomatosa, criando uma parede de massa fibrosa que isola a infecção do resto do corpo ⁽³³⁾.

A tabela 2, a seguir, representa um resumo de alguns estudos encontrados na literatura em que foram registrados pacientes em tratamento com anti-TNF que apresentaram doença pulmonar por MNT. Podemos notar que, no estudo de Brode et.al, publicado em 2015, o número de casos de doença pulmonar MNT é de 211 em um grupo de pacientes de 56.269, diferente do estudo publicado em 2004 por Wallis et. al. em que, entre 346.000 pacientes 37 apresentaram doença pulmonar por MNT, demonstrando um aumento de casos na população ao longo do tempo.

Tabela 2. Estudos recentes que apresentam a incidência de pacientes com doença por MNT em uso de anti-TNF

Referência, ano	Tipo de estudo	Local e período	Número de paciente	Anti-TNF usado para tratamento	Número de casos e incidência dos casos de MNT
Wallis et al., 2004 ⁽²¹⁾	Estudo retrospectivo	EUA, 1998 a 2002	N = 346 000	Não especificado	37 casos, incidência de 2,08/100 000
Brode, et al 2015 ⁽²³⁾	Coorte	Canadá, 2001 - 2011	N = 56 269	AR	211 casos de doença por MNT não calculada a incidência
Winthrop et al. 2012 ⁽⁴⁶⁾	Coorte	EUA, 2000 a 2008	N = 8384 usuários de anti-TNF	AR (60%) DII Psoríase Espondilite Anquilosante	18 casos, incidência de 74/100.000 pessoas-ano
Badley et al. 2014 SABER ⁽⁸⁾	Coorte retrospectiva	EUA, 1998 - 2007	N = 33 324 (novos usuários de anti-TNF)	AR DII Psoríase Espondilite anquilosante	9 casos, incidência de 2,7/1000 pessoas-ano
Lee et al. 2013 ⁽⁴⁷⁾	Coorte	Coreia do Sul, 2002-2011	N = 509	Doenças reumáticas	4 casos, incidência de 231/100.000 pessoas-ano

AR: artrite reumatoide; DII: doença intestinal inflamatória.

Ainda analisando a tabela acima, podemos notar o aumento da incidência de casos de doença pulmonar por MNT nos EUA nos últimos 10 anos. Isso pode representar um maior risco para a população usuária de anti-TNF.

O quadro clínico da doença pulmonar por MNT

Quando um paciente está fazendo tratamento com anti-TNF, a resposta imune ao microrganismo é ineficiente, o que pode gerar manifestações clínicas. Em geral o paciente apresenta quadro clínico arrastado, com sintomas como tosse e piora da função respiratória. Quando grave, evolui para um quadro de pneumonia, hemoptise, febre persistente e perda de peso ⁽³³⁾.

Alguns dos sintomas relatados acima estão presentes no quadro clínico relatado, um quadro arrastado de tosse que pode se assemelhar a uma doença pulmonar tuberculosa.

Diagnóstico da doença pulmonar por MNT

O diagnóstico de doença pulmonar por MNT exige que o clínico integre dados clínicos, radiográficos e microbiológicos, devido aos sintomas, como tosse crônica, escarro, hemoptise, fadiga, mal-estar e perda de peso, geralmente serem inespecíficos⁽⁴⁸⁾.

A descrição de achados na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e radiografia de tórax são divididas em duas classificações: a forma fibrocavitária da doença (anteriormente denominada forma cavitária do lobo superior), que é definida pela presença de opacidades cavitárias principalmente nos lobos superiores, e a forma bronquiectásica nodular, que é definida pela presença de bronquiectasias e múltiplos nódulos na TCAR do tórax, independentemente da presença de pequenas cavidades nos pulmões. A morfologia bronquiectásica nodular é a forma predominante, enquanto a doença fibrocavitária é menos comum. As características clínicas e os achados da TCAR não diferem significativamente entre os pacientes com doença pulmonar por MABC da doença pulmonar por MAC⁽³⁶⁾⁽⁴⁹⁾.

De acordo com a Sociedade Torácica Americana (ATS - American Thoracic Society) / Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA – Infectious Diseases Society of America)⁽⁵⁰⁾, para concluir um diagnóstico da doença pulmonar por MABC, são requeridos os seguintes critérios pacientes sintomáticos com achados radiográficos e TCAR compatíveis associado a critérios microbiológicos:

1. Dois resultados positivos da cultura de escarro, ou
2. Um resultado positivo da cultura de lavagem brônquica, ou
3. Uma biópsia pulmonar transbrônquica ou de outro tecido estéril que produza cultura positiva para MNT ou características histopatológicas compatíveis (inflamação granulomatosa ou coloração ácido-álcool resistente identificando a presença de micobactérias) e uma cultura de escarro ou brônquica positiva para MNT.

Quando pesquisamos uma MNT, deve-se tomar cuidado ao manusear as amostras. Amostras de materiais não estéreis, como escarro, requerem descontaminação para evitar o crescimento excessivo de bactérias ou fungos. Recomenda-se o cultivo de

amostras em meio sólido e em caldo. As culturas de caldo oferecem a vantagem de maior rendimento e crescimento mais rápido, mas são mais suscetíveis ao crescimento bacteriano ⁽⁹⁾.

As MNT cultivadas devem ser identificadas ao nível da espécie para orientar as decisões em relação à relevância clínica e à terapia apropriada. A especificação de MNT pode ser alcançada com reações em cadeia da polimerase (PCR), ensaios de sondas de genes e cromatografia líquida de alta eficiência ⁽⁹⁾. O sequenciamento genético é o método de referência para a identificação de espécies MNT e pode ser realizada para identificação precisa de subespécies ⁽⁴⁸⁾.

Porém, o isolamento dos MNT continua sendo um desafio para os médicos. Como as MNT existem naturalmente no ambiente, o isolamento em amostras respiratórias não estéreis não significa necessariamente que eles são os agentes causadores de doenças pulmonares, podendo refletir colonização ou infecção transitória sem a indução da doença ou podendo ser resultado da contaminação das amostras respiratórias ⁽⁴⁸⁾.

No presente relato a paciente foi submetida a uma radiografia de tórax que não apresentou manifestação de doença. Na persistência do quadro clínico, a paciente foi submetida a uma baciloscopia para BAAR, realizada junto com a cultura, que possibilitaram a detecção da Mbo, sendo então diagnosticada com doença pulmonar por MNT.

Tratamento da infecção pulmonar por MNT

A MNT, em especial o MABC, é resistente in vitro a muitos antibióticos e é de difícil tratamento ⁽³⁵⁾, enquanto que outras espécies de micobactérias não tuberculosas que causam doença pulmonar são suscetíveis a tratamento com macrolídeos, rifampicina/rifabutina, estreptomicina, amicacina, doxiciclina e fluoroquinolonas ⁽³³⁾.

A maioria das cepas de *M.abscessus*, assim como alguns isolados de *M.bolletii*, possui um gene eritromicina ribossomo metilase (*erm*), que modifica o local de ligação dos macrolídeos, causando resistência específica ⁽³⁶⁾. A suscetibilidade antimicrobiana é semelhante a da *M.abscessus subsp. abscessu*, incluindo resistência induzível a macrolídeos, entre todos os genes de tipo selvagem *erm* sequenciados até o momento ^{(29) (32)}.

O teste de suscetibilidade a medicamentos para MNT é complicado e controverso devido a diferenças entre a suscetibilidade *in vitro* e os resultados clínicos *in vivo*. O teste de suscetibilidade a medicamentos é feito por meio do método de microdiluição em caldo, de acordo com um protocolo padronizado do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute) ⁽⁴⁸⁾. O CLSI recomenda testes com dez agentes antimicrobianos: amicacina, cefoxitina, claritromicina, ciprofloxacina, doxiciclina ou minociclina, imipenem, linezolida, moxifloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol e tobramicina ⁽⁵¹⁾.

O mais indicado para MABC são os macrolídeos e a clofazimina. Outros medicamentos também utilizados são: ciprofloxacina, moxifloxacina, linezolida ou doxiciclina; as drogas parenterais utilizadas no tratamento são cefoxitina, imipenem, tigeciclina e amicacina. É recomendada uma fase intensiva inicial de claritromicina ou azitromicina diária e dois medicamentos parenterais por 2 a 4 meses (exemplo, amicacina três vezes por semana mais imipenem ou cefoxitina diária em doses divididas), seguido de terapia com macrolídeos com pelo menos outro agente oral (fluoroquinolona, linezolida, clofazimina) ou amicacina inalada. Se a espécie isolada for identificado como *M. abscessus* ou *M. bolletii*, o macrolídeo não deve ser utilizado e a amicacina inalada mais clofazimina deve ser considerada na fase de continuação ⁽⁵¹⁾.

Uma vez tomada a decisão de iniciar a terapia direcionada a MNT, as recomendações para a terapia médica são limitadas por uma escassez de ensaios clínicos randomizados controlados adequadamente. Muitas vezes, a opinião da equipe médica responsável pelo paciente, em conjunto com os resultados dos testes de suscetibilidade *in vitro*, direciona as escolhas terapêuticas. A escolha dos agentes e a duração da terapia são baseadas na micobactéria identificada e no comprometimento pulmonar ⁽⁹⁾.

No caso clínico apresentado, antes dos resultados de testes específicos e empiricamente, o tratamento preconizado para tuberculose foi realizado, visto que no Brasil ainda há uma grande incidência de doença tuberculosa associada ao tratamento para doença de Crohn com anti-TNF. A paciente ficou por um período de quase 2 meses com Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, modificando a medicação após má adaptação para Claritromicina, Rifampicina, Isoniazida e

Etambutol por menos de um meses. Nesse momento, com o resultado da cultura, o esquema foi trocado para Capreomicina, Linezolida e Moxifloxacino, usado por mais três meses seguindo a literatura acima citada de medicações indicadas para tratar doenças pelo MABC. A escolha terapêutica segue o preconizado na literatura, apenas a capreomicina não é citada, porém o mecanismo de ação se assemelha ao grupo dos aminoglicosídeos, assim como os efeitos adversos.

Não existem ensaios clínicos randomizados de tratamento para doenças causadas por micobactérias de crescimento rápido, comparando uma forma de tratamento com outra ou sem tratamento medicamentoso, sendo a sugestão preconizada no UpToDate baseada em série de casos, teste de suscetibilidade in vitro e na experiência clínica de especialista. O padrão de suscetibilidade de isolados de *M.abscessus* subespécie *abscessus* e *M.abscessus* subespécie *bolletii* é geralmente: clofazimina (90%), amicacina (90%), cefoxitina (70%), Imipenem (50%), Linezolida (23%) e Claritromicina (100%, no teste inicial, no entanto, muitos desses isolados têm o gene erm, que pode levar a resistência in vivo).

Os antibióticos são continuados até que o paciente apresente uma cultura de escarro negativa em um período de até 12 meses, mas se for percebido que não é possível alcançar a cura, busca-se o controle de sintomas. A fase de continuação da medicação pode ser reduzida e ser realizado uso intermitente de antibióticos⁽⁵¹⁾. O tempo esperado para a primeira cultura negativa de escarro é de 3 a 6 meses após o início do tratamento, com a maioria dos pacientes obtendo culturas negativas de escarro em 12 meses. A falha do tratamento é definida como a não conversão do escarro após 12 meses ou a não conversão do escarro dentro de 6 meses associado a ausência de melhora clínica ou a remissão no exame imagem⁽³³⁾.

Muitas vezes a doença pulmonar causada pelo *Mycobacterium abscessus* é resistente à maioria dos antibióticos. Nesses casos, uma alternativa ao tratamento farmacológico é a ressecção cirúrgica, e aqueles que não são curados recebem antibioticoterapia intermitente crônica para tentar retardar a progressão da doença. Nos casos de piora progressiva do estado respiratório em pacientes que continuam a falhar na conversão do escarro, pode ser necessária a ressecção cirúrgica do parênquima pulmonar que contém a doença cavitária⁽³³⁾.

A falha terapêutica e a escolha pelo tratamento cirúrgico devem ser ponderados pelo especialista, e mesmo assim o paciente deve passar por regimes intensivos de antibióticos por 2 a 3 meses antes da cirurgia, com intuito de reduzir a carga bacteriana. Os seguintes casos podem ser encaminhados para terapêutica cirúrgica: patógenos menos sensíveis a terapia farmacológica, em caso de pneumopatia grave e para pacientes com mau prognóstico após o início do tratamento ⁽⁵¹⁾.

A infecção por MABC é difícil de ser tratada, com cerca de 41% dos pacientes atingindo a conversão do escarro com intervenção cirúrgica e antibiótica. Aproximadamente 34% dos pacientes atingem a conversão do escarro apenas com antibióticos ⁽³³⁾. Um fator de mau prognóstico é a progressão da doença com destruição pulmonar. O início precoce do tratamento permite um controle mais eficaz da doença. O acompanhamento da eficácia terapêutica pode ser feito com radiografia periódica do tórax para verificar a ocorrência de complicações ⁽⁵²⁾.

A paciente do presente relato não chegou a apresentar pneumopatia grave. E ainda esta em acompanhamento para a doença pulmonar por MNT, tendo apresentado uma cultura negativa quatro meses após o fim do tratamento, um sinal de bom prognóstico. O acompanhamento da cura é feito por meio de cultura de escarro durante um ano, buscando a conversão nos primeiros meses ou o pedido de radiografias de tórax para análise de fatores de gravidade, assim como avaliação da melhora clínica da paciente.

Prognóstico do paciente com doença de Crohn após tratamento com anti-TNF

Mesmo em pacientes que desenvolvem efeitos adversos graves, como infecções graves, a terapia biológica para doença de base pode continuar se a relação risco-benefício for favorável ⁽⁵³⁾. Se o paciente apresentar sintomas como febre vespertina, tosse seca ou produtiva por três semanas ou mais, linfonomegalia, perda de peso ou perda de apetite, devem ser avaliados quanto ao *status* de tuberculose, a medicação imunossupressora deve ser interrompida e o paciente deve ser referido para um especialista, com intuito de iniciar imediatamente o tratamento para tuberculose ativa ⁽⁵⁴⁾.

No caso do paciente com doença de Crohn que foi diagnosticado com doença pulmonar por MNT, sugere-se a suspensão e posterior retomada do anti-TNF após pelo menos dois meses de terapia antimicobacteriana, e deve ser retomado o uso de anti-TNF apenas quando o tratamento é mandatório ⁽⁵⁵⁾. Devido a pouca produção literária acerca do tema, a conduta com relação à droga biológica deve ser discutida em equipe levando em consideração o quadro do paciente.

No caso da paciente relatada, o medicamento para tratamento da doença de Crohn foi retirado conforme preconizado assim que se detectou a presença de micobactéria, e não houve retomada da medicação já que houve remissão da atividade da doença de Crohn sem sinais de retorno até o momento.

CONCLUSÃO

Pouco se sabe sobre doenças causadas pelas MNT, em especial, nos pacientes com doença de Crohn em uso de anti-TNF alfa. Há poucos estudos nacionais que demonstram a presença de infecção por MNT em território brasileiro, refletindo um provável déficit diagnóstico, visto que o quadro clínico do paciente com doença pulmonar por MNT pode ser confundido com o quadro clínico da doença pulmonar tuberculosa, que é uma doença de alta prevalência no país.

Esse assunto merece atenção pelo aumento do diagnóstico tanto no Brasil como no mundo. O relato desse caso visa chamar a atenção para o diagnóstico dessa doença nos usuários de terapia biológica com anti-TNF.

Ainda há muito que se esclarecer sobre o diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes com doenças causadas por MNT. Já que as taxas de cura de infecções por MNT são baixas, muitas vezes com exigência de tratamento crônico, há que se discutir melhor a manutenção ou retomada do tratamento da doença de base com anti-TNF.

REFERÊNCIAS

1. Torres J. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017; 389(10080): p. 1741-1755.
2. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2018; 98(11): p. 661 - 669.
3. Ferré MPB, Boscá-Watts MM, Pérez MM. Enfermedade de Crohn. *Medicina Clínica*. 2018; 151(1): p. 26 - 33.
4. Rahier JF, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal Of Crohn's and Colitis*. 2014; 8(6): p. 443-468.
5. Lichtenstein GR, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's diseases in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018; 113(4): p. 481-517.
6. Lopes DMdA, et al. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF- α . *Journal Brasileir de Pneumologia*. 2011; 37(3): p. 308-316.
7. Toruner M, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134(4): p. 929-936.
8. Baddley JW, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumor necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAFETY Assessment of Biologic ThERapy (SABER) study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(11): p. 1942-1948.
9. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *Journal of thoracic disease*. 2014; 6(3): p. 210.
10. Kayser C, Souza AWSd. Agente antifator de necrose tumoral alfa no tratamento da artrite reumatóide na prática clínica diária. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2007 Junho; 47(3): p. 212-217.
11. Vitale RF, Ribeiro FdAQ. O papel do Fator de Necrose Tumoral (TNF-Alfa) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. *Revista Brasileira Otorrinolaringologia*. 2007; 73(1): p. 123-127.
12. Shim HH, et al. Mycobacterium abscessus Infection During Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12(12): p. 1505-1507.
13. Bryant PA, Baddley Jw. Opportunistic infections in biological therapy, risk and

- prevention. *Rheumatic Disease Clinics*. 2017; 43(1): p. 27-41.
14. Carneiro MdS, et a. Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018; 44(2): p. 106-111.
 15. Marques LRM, Ferrazoli L, Chimara É. Micobacterioses pulmonares: diagnóstico presuntivo pelos critérios microbiológicos internacionais adotados no estado de São Paulo, Brasil 2011-2014. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019; 45(2): p. e20180278-e20180278.
 16. Lima MSR, al e. Mechanism of action fo molecules with anti-TNF-alpha activity on intestinal barrier inflammation: A systematic review protocol. *Medicine*. 2019; 98(39).
 17. Billmeier U, et a. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *Word journal of gastroenterology*. 2016; 22(42): p. 9300.
 18. Liang S, et a. Structural basis for treating tumor necrosis factor α (TNF- α) - associated diseases with the therapeutic antibody infliximab. *Journal of Biological Chemistry*. 2013; 288(19): p. 13799-13807.
 19. Marino S, et a. Diferences in reactivation of tuberculosis induced from anti-TNF treatmentes are based on bioavailability in granulomatous tissue. *PLoS Comput Biol*. 2007; 3(10): p. e194.
 20. Antônio JR, et a. Biological agents: investigation into leprosy and other infectious diseases before indication. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013; 88(6): p. 23-25.
 21. Wallis RS, et a. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necroses factor antagonists. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38(9): p. 1261-1265.
 22. Glaziou Pea. Global epidemiology of tuberculosis. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers. 2013: p. 003-016.
 23. Brode SK, all e. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax*. 2015; 70(7): p. 677-682.
 24. Yonekura CL, et a. Incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide em uso de bloqueadores do TNF no Brasil: dados do Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas BiobadasBrasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017; 57: p. s477-s483.

25. Brasil MdS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. ; 2018.
26. Schiller I, et a. Bovine tuberculosis: a review of current and emerging diagnostic techniques in view of their relevance for disease control and eradication. *Transboundary and emergin diseases*. 2010; 57(4): p. 205-220.
27. Gcebe N, et a. Comparative genomics and proteomic analysis of four non-tuberculous *Mycobacterium* species and *Mycobacterium tuberculosis* complex: occurrence of shared immunogenic proteins. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: p. 795.
28. Pedro HdS. Isolamento de micobactéria não-tuberculosas em São José do Rio Preto entre 1996 e 2005. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008; 34(11): p. 950-955.
29. Turenne CY. Nontuberculous mycobacteria: insights on taxonomy. *Infection, Genetics and Evolution*. 2019; 72: p. 159-168.
30. Varma-Basil M, Bose M. Mapping the footprints of nontuberculous mycobacteria: a diagnostic dilemma. In: *Nontuberculous Mycobacteria (NTM)*. Academic Press. 2019;; p. 155-175.
31. Forbes BA. Mycobacterial taxonomy. *Journal of clinical microbiology*, p.JCM. 01287-16. 2016.
32. Tortoli E, et a. Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subso. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2016; 66(11): p. 4471-4479.
33. Winburn B, Sharman T. Atypical Mycobacterial Disease. In: *StartPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. 2020.
34. Gonzales-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous mycobacteira: skin and soft tissue infections. *Dermatologic Clinics*. 2015; 33(3): p. 563-577.
35. Koh WJ, et a. Oral macrolide therapy following short-term combinations antibiotic treatmente of *mycobacterium massiliense* lung disease. *Chest*. 2016; 150(6): p. 1211-1221.
36. Koh WJ, Stout JE, Yew WW. Advances in the managemente of pulmonary disease due to *Mycobacterium abscessus* complex. *The international Journal of*

- tuberculosis and lung disease. 2014; 18(10): p. 1141-1148.
37. Shah JA, et a. Nontuberculous mycobacteria and heterologous immunity to tuberculosis. *The journal of infectious diseases*. 2019; 220(7): p. 1091-1098.
 38. Ratnatunga CN, et a. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: p. 303.
 39. Hoefsloot W, et a. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *European Respiratory Journal*. 2013; 42(6): p. 1604-1613.
 40. Matos ED, et a. Nontuberculous mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Bahia: clinical epidemiological aspects. *Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2004; 8(4): p. 296-304.
 41. Costa ARFD, et a. Occurrence of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in an endemic area of tuberculosis. *PLoS*. 2013; 7(7): p. e2340.
 42. Lima CAMd, et a. Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of R ndonia, Brazil. *Mem rias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013; 108(4): p. 457-462.
 43. De Mello KGC, et a. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19(3): p. 393.
 44. Zamarioli LA, et a. Descriptive study of the frequency of nontuberculous mycobacteria in the Baixada Santista region of the state of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(8): p. 590-4.
 45. Drummond WK, Kasperbauer SH. Nontuberculous mycobacteria epidemiology and the impact on pulmonary and cardiac disease. *Thoracic surgery clinics*. 2019; 29(1): p. 59-64.
 46. Winthrop KL, et a. Mycobacterial disease and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72(1): p. 37-42.
 47. Lee SK, et a. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung*. 2013; 191(5): p. s477-s483.
 48. Koh WJ. Nontuberculous mycobacteria-overview. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 2017: p. 653-661.
 49. Shin SH, et a. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by mixed infection with *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus*

- complex. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018; 62(10): p. e01105-18.
50. Griffith DE, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 175(4): p. 367-416.
 51. Philley JV, et al. Treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease. *Current treatment options in infectious diseases*. 2016; 8(4): p. 275-296.
 52. Tokuda H. Therapeutic strategy for airway disease in rheumatoid arthritis. In: *Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis*. 2018 Springer, Singapore: p. 59-77.
 53. McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert review of gastroenterology & Hepatology*. 2014; 8(4): p. 223-240.
 54. Costamagna P, Furst K, Tully K. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California 2002-2003. *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2004; 53(30): p. 683-686.
 55. Doudier B, Quiles-Tsimaratos N, Arniaud D. Sporotrichoid non-tuberculous mycobacteria infections following anti-TNF treatment. *Medicine et maladies infectieuses*. 2018; 48(3): p. 222.
 56. Ahmed I, et al. Nontuberculous Mycobacterial Infections - a neglected and emerging problem. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
 57. Adzic-Vukicevic T, et al. Clinical features of infection caused by nontuberculous mycobacteria: 7 years' experience. *Infection*. 2018; 46(3): p. 357-363.
 58. Forbes BA, et al. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: mycobacteria. *Clinical microbiology reviews*. 2018; 31(2).
 59. Prevots DR, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an increasing burden with substantial costs. 2017.
 60. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clinics in chest medicine*. 2015; 36(1): p. 13-34.
 61. Weber M, et al. Pulmonary co-infection with nocardia species and nontuberculous mycobacteria mimicking miliary tuberculosis in patient with Crohn's disease under combined immunosuppressive therapy. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018; 56(6): p. 569-572.

