

DESAFIOS NO TRATAMENTO DO *MYCOBACTERIUM* *ABSCESSUS*: abordagem da resistência macrolídea intrínseca e opções de resgate terapêutico

Sidney Bombarda

Membro da Comissão de Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Médico da Divisão de Tuberculose da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Doutor pela Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

e-mail: sbomba60@gmail.com

Resumo

O complexo *Mycobacterium abscessus* é o grupo mais patogênico entre as micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido, sendo responsável por infecções pulmonares e extrapulmonares associadas a importantes desafios terapêuticos. A doença pulmonar é a manifestação mais comum, ocorrendo principalmente em indivíduos com doenças pulmonares estruturais e caracteriza-se por curso crônico e progressivo. Um dos principais determinantes dos desfechos terapêuticos é a suscetibilidade aos macrolídeos, fortemente influenciada pela presença do gene *erm(41)*, responsável por resistência induzível nas subespécies *abscessus* e *bolletii*, enquanto *massiliense* geralmente permanece suscetível. Além disso, a resistência adquirida por mutações no gene *rrl* agrava ainda mais o manejo clínico. As recomendações atuais enfatizam o uso de testes de sensibilidade para orientar o tratamento, embora a correlação entre resultados *in vitro* e resposta clínica seja bem estabelecida principalmente para macrolídeos e amicacina. Na presença de resistência aos macrolídeos, o tratamento torna-se ainda mais desafiador, não havendo esquema padronizado ou consistentemente eficaz. Fármacos alternativos como linezolida, clofazimina, bedaquilina, rifabutina, derivados da tetraciclina e β -lactâmicos apresentam atividade variável, geralmente sustentada por evidências clínicas limitadas. Novos compostos e estratégias terapêuticas estão em desenvolvimento, mas ainda permanecem em fases experimentais.

Palavras-chave: *Mycobacterium abscessus*, resistência a medicamentos, macrolídeos, mutação, antibacterianos.

Abstract

The *Mycobacterium abscessus* complex is the most pathogenic group among rapidly growing nontuberculous mycobacteria, being responsible for pulmonary and extrapulmonary infections associated with significant therapeutic challenges. Pulmonary disease is the most common manifestation, occurring predominantly in individuals with structural lung diseases such as bronchiectasis and cystic fibrosis, and is characterized by a chronic and progressive course.

One of the main determinants of therapeutic outcomes is macrolide susceptibility, strongly influenced by the presence of the *erm(41)* gene, which confers inducible

resistance in the *abscessus* and *bolletii* subspecies, while *massiliense* generally remains susceptible. In addition, acquired resistance due to mutations in the *rrl* gene further complicates clinical management.

Current recommendations emphasize the use of susceptibility testing to guide treatment, although the correlation between in vitro results and clinical response is well established mainly for macrolides and amikacin. In the presence of macrolide resistance, treatment becomes even more challenging, with no standardized or consistently effective regimen available.

Alternative agents such as linezolid, clofazimine, bedaquiline, rifabutin, tetracycline derivatives, and β -lactams show variable activity, generally supported by limited clinical evidence. New compounds and therapeutic strategies are under development but remain largely in experimental stages.

Keywords: Mycobacterium abscessus, drug resistance, macrolides, mutation, Anti-Bacterial Agents.

Introdução

O complexo *Mycobacterium abscessus* (MAB) é atualmente reconhecido como o mais patogênico entre as micobactérias não tuberculosas (MNT) de crescimento rápido, sendo responsável por infecções pulmonares e extrapulmonares de difícil manejo clínico. As três subespécies principais são *abscessus*, *massiliense* e *bolletii*. Essas subespécies apresentam diferenças genéticas e fenotípicas relevantes, especialmente no que se refere à resistência aos antimicrobianos e à resposta terapêutica, o que impacta diretamente o manejo clínico^{1,2}.

A doença pulmonar causada pelo MAB é a manifestação mais frequente, ocorrendo predominantemente em indivíduos com doenças pulmonares estruturais, como bronquiectasias e fibrose cística, embora também possa afetar pacientes sem comorbidades prévias. Clinicamente, caracteriza-se por curso crônico e progressivo, com sintomas como tosse persistente, produção de escarro, fadiga e, em casos mais avançados, hemoptise. Os achados radiológicos incluem padrões nodular bronquiectásico e fibrocavitário, refletindo a destruição do parênquima pulmonar e a persistência da infecção³.

As manifestações extrapulmonares incluem infecções de pele e partes moles, osteomielite e infecções associadas a dispositivos médicos, frequentemente relacionadas a procedimentos invasivos ou traumas³.

O tratamento é prolongado e baseado em combinações de múltiplos antimicrobianos e em casos selecionados de doença pulmonar localizada, a ressecção cirúrgica pode ser considerada como adjuvante^{1,4,5}.

Um aspecto crítico no manejo das infecções por MAB é sua elevada resistência intrínseca a múltiplos antibióticos. Destaca-se a presença do gene *erm(41)*, particularmente nas subespécies *abscessus* e *bolletti*, que confere resistência induzível aos macrolídeos, reduzindo significativamente a eficácia desses fármacos fundamentais para o sucesso terapêutico. Em contraste, a subespécie *massiliense* geralmente apresenta deleção ou não funcionalidade desse gene, estando associada a melhor resposta terapêutica e prognóstico mais favorável¹.

O MAB representa um importante desafio terapêutico, sendo fundamental a identificação da subespécie e o teste de sensibilidade para orientar o tratamento e melhorar os desfechos clínicos.

Complexo *Mycobacterium abscessus* (MAB)

O MAB é composto por MNT de crescimento rápido, amplamente distribuídas no ambiente, especialmente na água. Essas micobactérias apresentam elevada resistência a condições adversas, incluindo cloração e altas temperaturas, além de possuírem a capacidade de formar biofilmes. Essa característica favorece sua persistência em sistemas de distribuição de água potável, tornando-os relevantes do ponto de vista de saúde pública⁶.

Em comparação com outras MNT como as do complexo *Mycobacterium avium* (MAC), que são facilmente isoladas no ambiente, o MAB apresenta maior dificuldade de isolamento em amostras ambientais. Essa limitação impacta diretamente a realização de estudos epidemiológicos moleculares, dificultando a compreensão da dinâmica de transmissão e distribuição dessas bactérias. Embora estimativas precisas permaneçam incertas, principalmente devido à ausência de sistemas padronizados de vigilância epidemiológica há evidências do aumento na incidência e prevalência das infecções causadas por MABC nas últimas décadas^{7,8}.

A forma clínica mais comum é a doença pulmonar bronquiectásica nodular, caracterizada por evolução geralmente lenta, porém progressiva, na ausência de

tratamento. Essa forma clínica está associada a declínio gradual da função pulmonar e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes⁹.

Outra forma clínica relevante é a doença pulmonar fibrocavitária, caracterizada pela presença de cavitações associadas a elevada carga bacteriana intracavitária. Essa forma tende a apresentar evolução mais agressiva e pode estar associada a pior prognóstico⁹.

Estudos observacionais demonstram que as manifestações clínicas, radiográficas e progressão da doença são semelhantes entre as subespécies *abscessus* e *massiliense*. Em coortes comparativas, pacientes infectados por essas subespécies apresentam características basais semelhantes, incluindo idade média, distribuição por sexo e frequência de doença fibrocavitária. Durante o seguimento longitudinal, a progressão clínica que demanda início de tratamento ocorre em proporções comparáveis entre os grupos, sugerindo comportamento clínico semelhante em termos de evolução natural da doença^{6,9}.

Os testes de sensibilidade são fundamentais para o tratamento do MAB que apresenta resistência natural aos fármacos de primeira linha usados no tratamento da tuberculose¹³. A correlação *in vitro*–*in vivo* está mais bem estabelecida para os macrolídeos e a amicacina, mas com menor valia para outros fármacos. Possíveis razões incluem dados limitados sobre distribuições de MIC, a farmacocinética/farmacodinâmica desses fármacos e os desfechos clínicos^{5,10}.

Resistência aos macrolídeos

Apesar das semelhanças clínicas, diferenças importantes emergem no contexto da resposta ao tratamento, particularmente em relação à suscetibilidade aos macrolídeos. Um dos principais determinantes dessa variabilidade é a presença do gene *erm(41)*, responsável por conferir resistência intrínseca aos antibióticos macrolídeos. Esse gene codifica uma metilase que modifica o sítio de ligação dos macrolídeos no ribossomo bacteriano, reduzindo a eficácia desses fármacos¹¹.

Nas subespécies *abscessus* e *bolletii*, o gene *erm(41)* está presente e funcional na maioria dos isolados, resultando em resistência induzível aos macrolídeos. Em contraste, a subespécie *massiliense* apresenta uma deleção de 397 pares de bases no

gene *erm(41)*, tornando-o não funcional. Como consequência, isolados de *massiliense* geralmente não apresentam resistência intrínseca a macrolídeos, mantendo-se suscetíveis a essa classe de antimicrobianos¹².

A resistência intrínseca é medida por experimentos de MIC até o 14^o dia, pois as bactérias portadoras de um gene *erm(41)* funcional só desenvolvem resistência a macrolídeos após esse período^{13,14}.

Essa distinção molecular possui implicações clínicas diretas e relevantes. A identificação precisa da subespécie, associada à determinação do status funcional do gene *erm(41)*, é fundamental para a definição de estratégias terapêuticas individualizadas. A resposta ao tratamento difere significativamente entre infecções causadas por cepas suscetíveis e resistentes aos macrolídeos. Em geral, pacientes com doença causada por cepas suscetíveis apresentam melhores desfechos clínicos, incluindo maior taxa de conversão de culturas de escarro para negatividade, melhora radiológica e alívio sintomático^{6,12}.

Infecções por cepas com resistência intrínseca aos macrolídeos apresentam resposta terapêutica limitada. Nesses casos, o tempo de conversão da cultura é maior, as taxas de cura são menores e a melhora clínica e radiológica é frequentemente insatisfatória. Estudos clínicos comparativos evidenciam que pacientes com doença pulmonar por *massiliense* apresentam maior probabilidade de conversão de cultura de escarro em menor tempo, além de maior taxa de conversão sustentada e melhora radiológica, em comparação com pacientes infectados por *abscessus*¹⁵.

A resistência adquirida a antibióticos em micobactérias frequentemente surge de mutações espontâneas que afetam os alvos dos fármacos. Isso é observado com antimicrobianos considerados eficazes, uma vez que os mutantes são selecionados durante o tratamento com o medicamento, podendo causar recidiva¹³.

A via mais comum de resistência adquirida a macrolídeos no MAB é por meio de mutações no gene *rrl* que codifica parte do centro peptidil transferase do rRNA 23S, um alvo chave dos macrolídeos¹⁴. Essas mutações podem alterar a conformação do ribossomo, o que interrompe a ligação do macrolídeo, permitindo a sobrevivência bacteriana apesar da presença de concentrações tipicamente inibitórias do antibiótico^{16,17}. Todas as três subespécies de MAB podem acumular mutações *em rrl* em cepas clínicas.

A resistência adquirida devido a mutações *em rrl* não requer mecanismos de regulação, e os perfis de resistência a fármacos em experimentos de CIM podem ser medidos já no 3º dia¹⁴.

As cepas de MAB *subsps. Abscessos e bolletii* portadoras da variante *erm(41) 28T* podem também apresentar as mutações *rrl*. Esse acúmulo adicional de mutações *rrl* sugere que, embora a variante *erm(41) 28T* confira resistência induzível, o uso clínico de macrolídeos continua eficaz para o MAB, potencialmente impulsionando a evolução e aumentando a aptidão durante o período de resistência induzível. Alternativamente, é possível que o nível de resistência conferido apenas pela variante *erm(41) 28T* não seja suficiente para evitar completamente a ação bactericida dos macrolídeos, visto que as concentrações do fármaco podem exceder a CIM observada nas variantes *erm(41) 28T*. Distinguir entre essas duas possibilidades pode fornecer informações importantes para otimizar o uso de macrolídeos no tratamento de infecções por MAB¹⁴.

Tratamento do MAB

Não existe consenso na literatura para a composição de um esquema de tratamento para a doença por MAB: que é naturalmente resistente aos medicamentos de primeira linha utilizados para o tratamento da tuberculose e aos principais antimicrobianos usados para infecções respiratórias, como β -lactâmicos, aminoglicosídeos, ciclinas, sulfonamidas e macrolídeos^{4,5,14}.

Essa situação pode ser mais desfavorável do que o desenvolvimento de tuberculose (TB) resistente a drogas, uma vez que, para o MAB, não existem opções eficazes de resgate comparáveis^{12,13}.

A coinfeção com outras MNT deve ser criteriosamente avaliada antes do início do tratamento. Um exemplo é o isolamento concomitante do MAB com micobactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC). Nesses casos frequentemente, é difícil determinar se o MAC, o MAB ou ambos são os principais agentes patogênicos. Uma estratégia possível é tratar o patógeno cujo esquema de tratamento é comprovadamente mais eficaz que, nesse caso é o MAC em que os macrolídeos compõem os esquemas de tratamento. No entanto, essa abordagem expõe o MAB, simultaneamente presente, a uma situação equivalente à monoterapia com macrolídeo. Caso o isolado de MAB seja

sensível, existe alto risco de desenvolvimento de resistência. Nesse contexto é essencial conhecer previamente o perfil de susceptibilidade aos macrolídeos do MAB antes de iniciar o tratamento padrão para MAC¹⁸.

Na tabela 1 estão descritos os principais fármacos utilizados na composição de esquemas de tratamento para o MAB, os genes de resistência intrínseca e extrínseca, os mecanismos de resistência e as suas implicações clínicas.

Tabela 1 - Principais fármacos e genes envolvidos na resistência intrínseca e adquirida do *Mycobacterium abscessus*

| Classe de antimicrobiano | Principais fármacos | Genes de resistência intrínseca | Genes de resistência adquirida | Mecanismo de resistência | Implicações clínicas |
|--------------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Aminoglicosídeos | Amicacina, Tobramicina | aac(2'), eis2, APH(3"), whiB7 | rrs | Modificação enzimática e alteração do alvo ribossomal | Amicacina mantém maior atividade. |
| Macrolídeos | Clarithromicina, Azitromicina | erm(41), whiB7, ABC-F | rrl, whiB7 | Metilação do rRNA e mutações no alvo | Determinantes do prognóstico; claritromicina e azitromicina são afetadas de forma semelhante. |
| Tetraciclina | Tigeciclina, Omadaciclina | TetX | MAB_1497c (MabTetR) | Inativação enzimática e regulação transcricional | Menor interferência dos genes de resistência intrínseca com a tigeciclina. |
| Fluoroquinolonas | Moxifloxacino, Levofloxacino, Ciprofloxacino | gyrA | - | Alteração do alvo (DNA girase) | Todas as fluoroquinolonas parecem ser afetadas por genes de resistência intrínseca. |
| β-lactâmicos | Imipenem, Cefoxitina | Bla_MAB | - | Produção de β-lactamase | Opções mais eficazes dentro da classe. |
| Rifamicinas | Rifampicina, Rifabutina | Arr_MAB | rpoB | Inativação enzimática e mutação do alvo | A rifampicina e a rifabutina parecem ser afetadas de forma semelhante. |
| Oxazolidinonas | Linezolida, Tedizolida | MAB_3280, MAB_3817c | - | Mecanismo não completamente elucidado | A linezolida e a tedizolida parecem ser afetadas de forma semelhante. |
| Clofazimina | Clofazimina | - | MAB_2299c, MAB_1483, MAB_0540 | Regulação de efluxo | Importante em esquemas combinados |
| Bedaquilina | Bedaquilina | - | MAB_2299c | Efluxo e metabolismo energético | Estudos ainda inconclusivos. |

Legenda: Adaptada de Tunesi S e colab. **rRNA**: RNA ribossômico; **DNA**: ácido desoxirribonucleico; **ABC-F**: *ATP-binding cassette F* (transportadores constitutivos de efluxo/proteção ribossomal).

No Brasil, a recomendação atual de tratamento é a associação de tigeciclina, amicacina, imipenem ou ertapenem, clofazimina e claritromicina na fase de ataque (entre 1 a 3 meses dependendo da evolução clínica) seguida de amicacina inalatória, clofazimina, claritromicina e moxifloxacino por 12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro. Mas o resultado do teste de sensibilidade deve sempre nortear o esquema de tratamento³. O monitoramento regular dos efeitos adversos é fundamental: ototoxicidade e nefrotoxicidade com amicacina (audiometria basal e mensal, creatinina sérica semanal); neuropatia periférica e mielossupressão com linezolida (hemograma mensal); prolongamento do intervalo QTc com clofazimina e moxifloxacino em combinação (ECG basal e a cada 4 semanas); e hepatotoxicidade com tigeciclina e claritromicina (hepatograma mensal).

Fármacos alternativos e perspectivas na resistência aos macrolídeos

A base de evidências para orientar o tratamento do MAB resistente aos macrolídeos é limitada, sendo composta predominantemente por estudos observacionais. É consenso que nessa situação os fármacos ideais, os esquemas terapêuticos e a duração do tratamento não são conhecidos^{12,19}.

Recomenda-se que sejam utilizados pelo menos quatro fármacos ativos, frequentemente incluindo agentes parenterais e orais, uma vez que os macrolídeos deixam de ser considerados drogas efetivas, podendo ser mantidos apenas por seu efeito imunomodulador⁵.

Entre as possibilidades terapêuticas na presença de resistência aos macrolídeos há estudos com a linezolida, bedaquilina, rifabutina, betalactâmicos, rifabutina, clofazimina, análogos da tetraciclina e betalactâmicos que *in vitro* apresentam sinergismo com outros fármacos. Os estudos com a terizidona e a delamaminda ainda são inconsistentes. As fluoroquinolonas podem ser utilizadas de acordo com o teste de sensibilidade, mas os estudos são controversos principalmente pela baixa correlação entre atividade *in vitro* e resposta clínica²¹.

A linezolida apresenta atividade *in vitro* contra o MAB e é considerada uma das principais opções orais para a composição dos esquemas terapêuticos. Um estudo

recente avaliou dois grupos tratados com e sem linezolida. Os dois grupos apresentaram sucesso de tratamento semelhante, mas a duração do tratamento foi menor no grupo da linezolida. As taxas de conversão da cultura de escarro também foram semelhantes, mas o tempo para conversão foi menor no grupo da linezolida. O grupo tratado com linezolida apresentou uma taxa maior de resolução da cavidade. Anemia e neuropatia periférica foram mais comuns no grupo tratado com linezolida²⁰.

A bedaquilina tem sido utilizada como terapia de resgate em algumas MNT. A maior evidência deriva do tratamento da TB resistente, seu uso tem sido extrapolado para MAB resistente, Ainda, embora apresente CIM baixas *in vitro*, os dados relatados ainda são inconsistentes²¹.

Estudo recente mostrou que o tratamento com a bedaquilina foi bem tolerado, com melhora dos sintomas, dos achados radiológicos e diminuição da carga bacteriana. No entanto, a conversão de cultura não foi sustentada por 6 meses²².

Há um possível sinergismo com a clofazimina e estudos *in vitro* sugerem que a bedaquilina pode reduzir a atividade da cefoxitina e do imipenem, embora as implicações clínicas desse achado ainda não estejam claras²¹.

A rifabutina apresenta atividade variável contra o MAB, sendo considerada em alguns esquemas experimentais. Estudos sugerem possível atividade sinérgica com outros antimicrobianos, embora a resistência intrínseca limite sua eficácia isolada. Outras rifamicinas orais com potência antibacteriana aprimorada, interações medicamentosas reduzidas e propriedades farmacológicas melhoradas estão sendo desenvolvidas com eficácia superior em um modelo murino de infecção que reforça seu potencial terapêutico para o tratamento do MAC. Mas sua utilização permanece não padronizada²³.

A clofazimina é segura e eficaz na doença pulmonar por MAB. *In vitro*, a clofazimina apresenta sinergismo com a amicacina e a claritromicina contra *M. abscessus*, além de prevenir o recrescimento bacteriano observado quando qualquer um desses agentes é utilizado isoladamente²¹.

A clofazimina é rotineiramente utilizada no tratamento de *M. abscessus*. Devido à sua longa meia-vida e ao sinergismo com a amicacina, recomenda-se sua introdução ainda na fase intensiva do tratamento²⁴.

Novos análogos da tetraciclina têm sido utilizados para a composição dos esquemas. A omadaciclina (não disponível no Brasil no momento), é aprovada para o tratamento de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, além de demonstrar potente atividade *in vitro* contra *M. abscessus*, com valores de MIC semelhantes aos da tigeciclina. Diversos relatos de caso e pequenas séries demonstraram eficácia clínica promissora contra a doença pulmonar pelo MAB, com toxicidade mínima²⁵.

A descoberta e o desenvolvimento de novas moléculas, análogos de próxima geração de classes existentes e estratégias adjuvantes ou direcionadas ao hospedeiro se intensificaram na última década¹⁹. Na tabela 2 é apresentada uma visão geral de novos compostos antibacterianos de pequenas moléculas e seus estágios de desenvolvimento.

Tabela 2 - Novas moléculas para *M. abscessus* e estágios de desenvolvimento*

| Composto | Cepas bacterianas | MIC | Alvo bacteriano e mecanismo de ação | Estado de desenvolvimento |
|--------------|--|-------------------------------|--|---------------------------|
| EC/11770 | <i>M. abscessus</i> (subsp. <i>abscessus</i>); <i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> ; <i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> | 0,33–1,3 µM | Inibidor da leucil-tRNA sintetase, interferindo na biossíntese proteica bacteriana | Estágio pré-clínico |
| GSK656 | <i>M. abscessus</i> | >0,8 mg/L; 0,016–0,25 mg/L | Inibidor da leucil-tRNA sintetase | Fase II |
| TPP8 | <i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> ; <i>bolletii</i> ; <i>massiliense</i> | 0,02–0,4 µM | Inibe DNA girase, causando dano ao DNA bacteriano | Pré-clínico |
| VOMG | <i>M. abscessus</i> (várias subespécies) | 0,0625–1 µg/mL | Inibe FtsZ, interferindo na divisão celular | Pré-clínico |
| DEBC | <i>M. abscessus</i> | 2,38–4,77 µg/mL | Inibidor de Akt (mecanismo não totalmente elucidado) | Otimização / pré-clínico |
| Gepotidacina | <i>M. abscessus</i> | 2–32 mg/L | Inibidor de topoisomerase tipo II | Pré-clínico |
| Ciclo C 17 | <i>M. abscessus</i> | 0,18–40 µg/mL | Inibidores da serina/cisteína hidrolase, afetando metabolismo lipídico | Resultados iniciais |

Legenda: Adaptado de Cross J e colab. **MIC / CIM:** concentração inibitória mínima (*minimal inhibitory concentration*); **tRNA:** RNA transportador; **DNA:** ácido desoxirribonucleico.

Conclusão

Avanços na compreensão dos mecanismos moleculares de resistência e o desenvolvimento de novos antimicrobianos são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e reduzir o impacto dessa doença emergente.

As opções terapêuticas para MAB resistente aos macrolídeos ainda são limitadas, não existindo um esquema com eficácia comprovada. Há necessidade urgente de ensaios clínicos que esclareçam quais combinações de fármacos atualmente disponíveis e em desenvolvimento possam ser efetivas para um desfecho satisfatório nessa situação.

Referências:

1. Lagune M, Kremer L, Herrmann JL. Mycobacterium abscessus, a complex of three fast-growing subspecies sharing virulence traits with slow-growing mycobacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2024 Jun;30(6):726-731. doi: 10.1016/j.cmi.2023.08.036.
2. Tortoli E, Kohl TA, Brown-Elliott BA, Trovato A, Leão SC, Garcia MJ, et al. Emended description of Mycobacterium abscessus, Mycobacterium abscessus subsp. abscessus and Mycobacterium abscessus subsp. bolletii and designation of Mycobacterium abscessus subsp. massiliense comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016 Nov;66(11):4471-4479. doi: 10.1099/ijsem.0.001376.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Doenças Causadas por Micobactérias não Tuberculosas no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [cited 2026 Apr 27]. Available from: <https://www.gov.br/saude/>
4. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
5. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
6. Griffith DE. Mycobacterium abscessus group pulmonary disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2025 Apr 1;38(2):169-175. doi: 10.1097/QCO.0000000000001101.

7. Davidson RM, Hasan NA, Epperson LE, Benoit JB, Kammlade SM, Levin AR, et al. Population Genomics of Mycobacterium abscessus from U.S. Cystic Fibrosis Care Centers. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Dec;18(12):1960-1969. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1214OC.
8. Choi H, Jhun BW, Kim SY, Kim DH, Lee H, Jeon K, et al. Treatment outcomes of macrolide-susceptible Mycobacterium abscessus lung disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018 Apr;90(4):293-295. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.12.008.
9. Park J, Cho J, Lee CH, Han SK, Yim JJ. Progression and Treatment Outcomes of Lung Disease Caused by Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 1;64(3):301-308. doi: 10.1093/cid/ciw723.
10. Fröberg G, Maurer FP, Chryssanthou E, Fernström L, Benmansour H, Boarbi S, et al; EUCAST AMST and ESCMYC study groups. Towards clinical breakpoints for non-tuberculous mycobacteria - Determination of epidemiological cut off values for the Mycobacterium avium complex and Mycobacterium abscessus using broth microdilution. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Jun;29(6):758-764. doi: 10.1016/j.cmi.2023.02.007.
11. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A novel gene, erm(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of Mycobacterium abscessus but is absent from Mycobacterium chelonae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Apr;53(4):1367-1376. doi: 10.1128/AAC.01275-08.
12. Griffith DE, Daley CL. Treatment of Mycobacterium abscessus Pulmonary Disease. *Chest.* 2022 Jan;161(1):64-75. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.035.
13. Tunesi S, Zelazny A, Awad Z, Mougari F, Buyck JM, Cambau E. Antimicrobial susceptibility of Mycobacterium abscessus and treatment of pulmonary and extra-pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect.* 2024 Jun;30(6):718-725. doi: 10.1016/j.cmi.2023.09.019.
14. Nguyen VL, Eick KL, Gan M, Miner TA, Friedland AE, Carey AF, et al. Macrolide resistance in Mycobacterium abscessus: current insights and future perspectives. *JAC Antimicrob Resist.* 2025 Apr 2;7(2):dlaf047. doi: 10.1093/jacamr/dlaf047.
15. Mingora CM, Bullington W, Faasuumalie PE, et al. Long-term safety and tolerability of omadacycline for the treatment of Mycobacterium abscessus infections. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Jun;10(6):ofad335. doi: 10.1093/ofid/ofad335.
16. Mwangi Z, Naeku G, Mureithi M, Onyambu F, Bulimo W. Mutation patterns of resistance genes for macrolides, aminoglycosides, and rifampicin in non-tuberculous mycobacteria isolates from Kenya. *F1000Res.* 2023 Apr 3;11:962. doi: 10.12688/f1000research.124002.5.
17. Shallom SJ, Gardina PJ, Myers TG, Sebastian Y, Conville P, Calhoun LB, et al. New rapid scheme for distinguishing the subspecies of the Mycobacterium abscessus

- group and identifying *Mycobacterium massiliense* isolates with inducible clarithromycin resistance. *J Clin Microbiol.* 2013 Sep;51(9):2943-2949. doi: 10.1128/JCM.01132-13.
18. Aragaw WW, Cotroneo N, Stokes S, Pucci M, Critchley I, Gengenbacher M, et al. In Vitro Resistance against DNA Gyrase Inhibitor SPR719 in *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*. *Microbiol Spectr.* 2022 Feb 23;10(1):e0132121. doi: 10.1128/spectrum.01321-21.
19. Cross J, Gargate N, Rahman KM. Current Advances in Developing New Antimicrobial Agents Against Non-Tuberculous *Mycobacterium*. *Antibiotics (Basel).* 2025 Nov 21;14(12):1189. doi: 10.3390/antibiotics14121189.
20. Cheng LP, Zhang Q, Lou H, Shen XN, Qu QR, Cao J, et al. Effectiveness and safety of regimens containing linezolid for treatment of *Mycobacterium abscessus* pulmonary Disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023 Dec 6;22(1):106. doi: 10.1186/s12941-023-00655-2.
21. Holt MR, Baird T. Treatment Approaches to *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* 2023 Dec;44(4):785-798. doi: 10.1016/j.ccm.2023.06.010.
22. Philley JV, Wallace RJ Jr, Benwill JL, Taskar V, Brown-Elliott BA, Thakkar F, et al. Preliminary Results of Bedaquiline as Salvage Therapy for Patients With Nontuberculous *Mycobacterial* Lung Disease. *Chest.* 2015 Aug;148(2):499-506. doi: 10.1378/chest.14-2764.
23. Dartois V, Lan T, Ganapathy US, Wong CF, Sarathy JP, Jimenez DC, et al. Next-generation rifamycins for the treatment of mycobacterial infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2025 May 6;122(18):e2423842122. doi: 10.1073/pnas.2423842122.
24. Martiniano SL, Wagner BD, Levin A, Nick JA, Sagel SD, et al. Safety and Effectiveness of Clofazimine for Primary and Refractory Nontuberculous *Mycobacterial* Infection. *Chest.* 2017 Oct;152(4):800-809. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.175.
25. Morrisette T, Alosaimy S, Philley JV, Wadle C, Howard C, Webb AJ, et al. Preliminary, Real-world, Multicenter Experience With Omadacycline for *Mycobacterium abscessus* Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jan 7;8(2):ofab002. doi: 10.1093/ofid/ofab002.