



Revista
PULMÃO_{RJ}

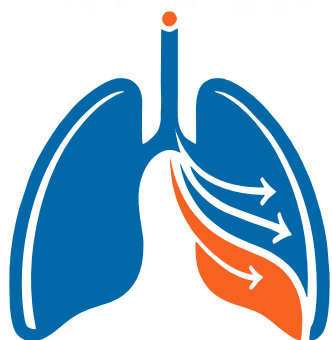
Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia
e Fisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Tema desta edição:

TUBERCULOSE

PulmãoRJ - Edição 2026 - Volume 34, Número 2

ISSN: 1415-4315



Revista
PULMÃO_{RJ}

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia
e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Tema desta edição:

TUBERCULOSE

PulmãoRJ - Edição 2026 - Volume 34, Número 2
ISSN: 1415-4315





SUMÁRIO

NOTA EDITORIAL	06
EDITORIAL	07
O RX DE TODO DIA – CRD	08
A EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EM MICOBACTERIOLOGIA:	
Da baciloscopia tradicional ao impacto dos testes rápidos moleculares e do sequenciamento genético na decisão clínica	13
Ana Paula Santos	
A EVOLUÇÃO DA METODOLOGIA DE IMAGEM NA TUBERCULOSE: Da radiografia ao PET-Scan	
	26
Rafael Barcelos Capone, Roberto Mogami, Valmir Sangalli Lucas, Domenico Capone	
ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE SENSÍVEL: evidências e aplicabilidade dos novos esquemas terapêuticos encurtados	
	43
Maria Clara Simões da Motta Telles Ribeiro	
MANEJO DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE (TB-DR): A transição para esquemas totalmente orais e o papel dos novos fármacos	
	60
Jorge Luiz da Rocha	
INFECÇÃO LATENTE PELO <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> (ILTB): Novos paradigmas de rastreio, indicação de profilaxia em populações especiais e esquemas encurtados	
	75
Alícia Sales Carneiro	
A SÍNDROME DA DOENÇA PÓS-TUBERCULOSE: fisiopatologia, avaliação funcional, manejo das complicações pulmonares e extrapulmonares	
	84
Ana Paula Orlandi Ghizzoni, Carolina Xavier Lemos, Leni Antonio Sá, Denise Rossato Silva	
A EMERGÊNCIA DAS MICOBACTERIOSES NÃO-TUBERCULOSAS (MNT): panorama epidemiológico, fatores de risco e critérios diagnósticos	
	96
Walter Costa	





SUMÁRIO

MANEJO TERAPÊUTICO DO COMPLEXO *MYCOBACTERIUM AVIUM* E COMPLEXO *MYCOBACTERIUM KANSASII* 112

Silvana Spíndola de Miranda, Hassan Martins Magalhães, Lucas Benício dos Santos

DESAFIOS NO TRATAMENTO DO *MYCOBACTERIUM ABSCESSUS*: Abordagem da resistência macrolídea intrínseca e opções de resgate terapêutico 127

Sidney Bombarda

COINFEÇÃO TUBERCULOSE E HIV E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: otimização da terapia antirretroviral simultânea e manejo da Síndrome da Reconstituição Imune (IRIS) 142

Matheus Oliveira Bastos, Rodrigo Escada, Mayara Secco Torres da Silva

ABORDAGEM CIRÚRGICA NA TUBERCULOSE: Indicações atuais para ressecção pulmonar em casos refratários e manejo de complicações 169

Renato Iunes Brandão Salles, Rodolfo Acautauasu Nunes, Rafaela Rocha Bedran, Eduardo Haruo Saito



A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas. Visa contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia e na tisiologia, no Brasil e no Mundo por meio da distribuição periódica de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2026/2027

Presidente:

Thiago Thomaz Mafort

Vice-Presidente:

Alexandre Ciminelli Malizia

Vice-Presidente da Capital e Baixada Fluminense:

Raquel Fernandes de Barros Noboa

Vice-Presidente de Niterói, São Gonçalo e Lagos:

Audry Cristina de Fátima Teixeira Machado

Vice-Presidente da Região Serrana:

Gláucia Maria Ribeiro Zanetti

Vice-Presidente da Região Norte:

Patricia Andrade Meireles

Vice-Presidente da Região Sul:

Auriston Ferraz da Costa

Secretário Geral:

Gabriel Ferreira Santiago

Secretária de Assuntos Científicos:

Nadja Polisseni Graça

Secretário de Divulgação:

Renato de Lima Azambuja

Tesoureiro:

Juliana Rodrigues Garcia

Presidente do Conselho Deliberativo:

Carlos Leonardo Carvalho Pessôa

Conselho Fiscal:

Mário Roberto de Oliveira, Arnaldo José Noronha Filho,

Antônio Monteiro da Silva Chibante

Departamentos

Cirurgia Torácica:

Eduardo Haruo Saito

Valorização da Pneumologia e Defesa profissional:

Jorge Eduardo Pio

Fisioterapia Respiratória:

Alessandra Choqueta de Toledo Arruda

Pneumologia Pediátrica:

Rafaela Baroni Aurilio

Enfermagem:

Carla Loredó

Revista PulmãoRJ:

Bruna Cuoco Provenzano

Endoscopia Respiratória e Pneumologia

Intervencionista:

Renato Prado Abelha

Comissões

Asma:

Thiago Prudente Bártholo

Câncer de pulmão:

Paula Werneck Steimback

Distúrbio relacionados ao Sono:

Gleison Marinho Guimarães

Doenças intersticiais Pulmonares:

Claudia Henrique da Costa

DPOC:

Thatiana de Cicco Abelha.

Fisiopatologia e Função pulmonar:

Nina Rocha Godinho dos Reis Visconti

Hipertensão Arterial Pulmonar:

Mariana Carneiro Lopes

Imagem:

Felipe de Miranda Carbonieri Ribeiro

Infecção:

Gilmar Alves Zonzin

Pneumologia Ocupacional:

Patricia Canto Ribeiro

Residência Médica:

Bruno Rangel Antunes da Silva

Tabagismo:

Natalia Goes Blanco

Terapia Intensiva e Ventilação Mecânica:

Briana Alva Ferreira

Tuberculose:

Ana Paula Santos

Transplante Pulmonar e Pneumopatia Avançada:

Luiz Paulo Pinheiro Loivos

Espiritualidade:

Gunther Kissmann

SOPTERJ

Largo do Machado, 21 – 9º andar – sala 914

Catete, Rio de Janeiro - 22221-020

Tel./Fax: 21 97526-2709

Email: sopterj@sopterj.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Diagramação e arte:

Caíque Nunes

caiquenunes@gmail.com

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do estado do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada ao banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj.secretaria@gmail.com. **Circulação:** Quadrimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Figura referente ao artigo.

NOTA EDITORIAL

É com grande satisfação que lhes dou as boas-vindas a mais uma edição da Revista Pulmão RJ. Com este exemplar, inauguramos oficialmente o biênio 2026/2027, celebrando as conquistas mais relevantes na área da tisiologia.

A tuberculose, historicamente conhecida como a "peste branca" no século XVIII, evidencia a persistência dessa infecção que assombra a humanidade há séculos. Neste número, navegaremos por um panorama completo que se estende desde os avanços no diagnóstico até a implementação de novos esquemas terapêuticos mais curtos e com comprovada equivalência curativa.

Entretanto, dedicamos um olhar especial a um dado de extrema relevância, mas que, por muitos, ainda é negligenciado: o impacto crônico da doença. O Brasil, que registra anualmente entre 84 mil e 89 mil novos casos de tuberculose, observa que aproximadamente 45% desses indivíduos desenvolvem sintomas respiratórios persistentes e sequelas, caracterizando a Síndrome Pós-tuberculose (SPTB).

As manifestações clínicas dessas sequelas, que podem se apresentar como DPOC, asma, bronquiectasias ou hipertensão pulmonar, nos lembram de uma verdade fundamental: a cura microbiológica não pode ser o único horizonte para o tratamento e a pesquisa clínica. Nossa visão precisa ser ampliada para incluir esses pacientes na rotina médica, garantindo que recebam o tratamento adequado e, de fato, possam recuperar integralmente sua capacidade funcional pré-infecção.

Desejo que apreciem esta leitura, elaborada com a dedicação que a Tisiologia exige e merece.

Abrços e até o próximo número.

Bruna Cuoco Provenzano
Pneumologista
Editora-Chefe Biênio 2026/2027
CRM 521022580 RQE 48352

EDITORIAL

Abrindo os caminhos...

Neste número da Pulmão RJ, organizado com muito carinho, profissionais dedicados à Tuberculose (TB) e às Micobactérias Não Tuberculosas (MNTs) no RJ e em outras Unidades da Federação, trazem atualizações sobre as micobactérias, microorganismos que acometem o ser humano há milênios.

Mesmo sem manifestação clínica, como a Infecção Latente por TB (ILTb), passando pela doença ativa, seja pulmonar ou extrapulmonar, até as suas consequências, recentemente nomeada como Doença Pós-TB, o *Mycobacterium tuberculosis* aparece como a doença infecciosa por um agente etiológico identificável que mais mata no mundo. As MNTs, antigamente coadjuvantes, de alguns anos para cá, tem se tornado também protagonistas, com número crescente de diagnósticos e grande desafio ao tratamento.

A relevância do tema justifica o primeiro número deste biênio da Pulmão RJ dedicado à TB e MNTs. Agradeço à nova Editora Chefe da Pulmão RJ pelo convite, e abro passagem para Dra. Bruna Provenzano, uma “filha” na Medicina, jovem talento, com ascensão meteórica no mundo pneumológico. Orgulho!



O RX DE TODO DIA – CRD

Domenico Capone

Médico Radiologista do HUCFF e do IDT-UFRJ.

Rafael Capone

Médico Radiologista do Serviço de Imagem do Centro Hospitalar Alto do Minho e do Hospital Santa Maria Maior-Barcelos – Portugal.

Alessandro Severo

Prof. Titular de Radiologia da UFF.

Valmir Sangalli Lucas

Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Hospital de Força Aérea do Galeão e Pneumologista Aposentado do Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ.

O objetivo desta sessão é apresentar casos clínicos do dia a dia valorizando os aspectos radiográficos. A dinâmica deste espaço é apresentar cada caso destacando os principais sintomas e sinais informados pelo paciente bem como as alterações radiográficas que serão listadas em outra página para que o leitor possa exercitar sua capacidade de interpretar este simples e valioso método de auxílio diagnóstico.

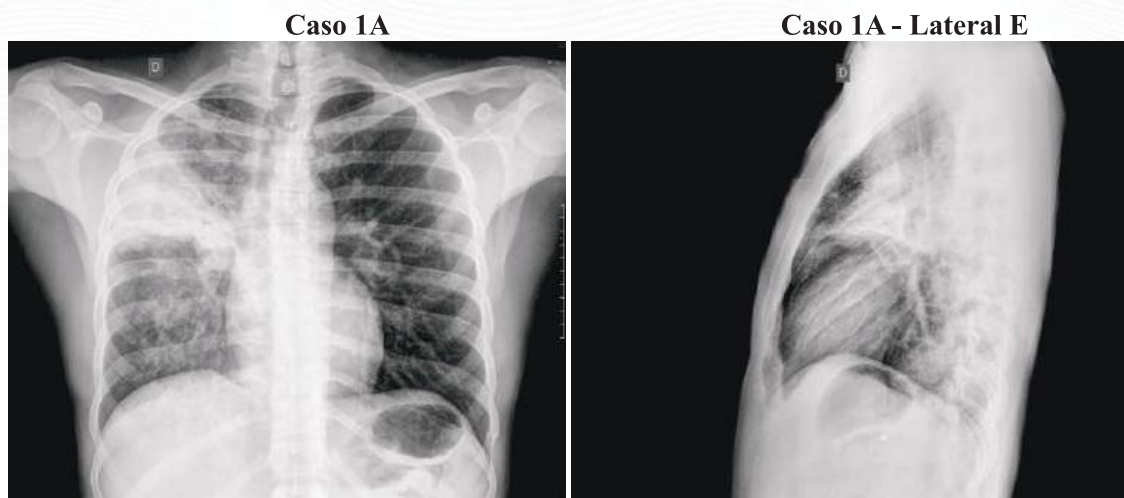
CASO 1:

Jovem, masculino, relatando febre baixa há 3 semanas acompanhada de tosse com pouca expectoração clara e adinamia.

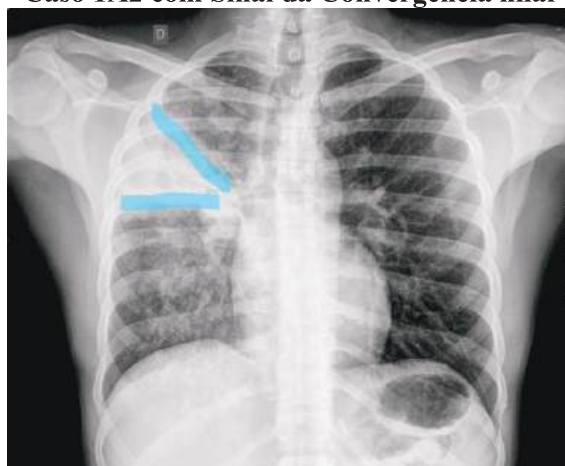
A RADIOGRAFIA DO TÓRAX EXIBE OPACIDADE HETEROGÊNEA NO LOBO SUPERIOR DIREITO DE ASPECTO TRIANGULAR COM O VÉRTICE VOLTADO PARA O HILO DIREITO CONFIGURANDO O “SINAL DA CONVERGÊNCIA HILAR”, que corresponde à disseminação linfática regional da doença, ilustrada no esquema.



Figura 1 – Caso 1A



Caso 1A2 com Sinal da Convergência hilar



Diagnóstico: Tuberculose pulmonar.

RADIOGRAFIA FINAL: Figura 1B após tratamento exibindo faixas densas de aspecto fibrótico no LSD (resíduo)

Figura 2 - Caso 1B Evolução após tratamento



CASO 2:

Homem com 24 anos de idade queixando-se de lesões cutâneas ulceradas com secreção purulenta nos membros superiores e inferiores há 2 meses (Figura 2A) Evoluiu com febre e tosse com expectoração purulenta. Trabalha como criador de porcos na Baixada Fluminense.

Figura 3 – Caso 2

Caso 2



Caso 2 - Lateral



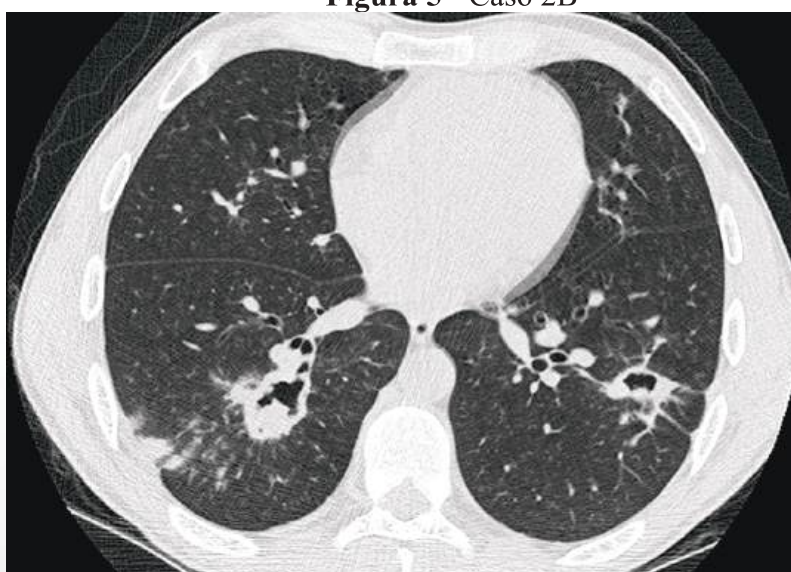
Figura 4 - Caso 2A



RADIOGRAFIA exibe lesões escavadas bilateralmente associadas a distorção parenquimatosa (FIG CASO2)

Tomografia Computadorizada (FIGURA 2B) exibe imagens escavadas de contornos irregulares além de nódulos do espaço aéreo agrupados na base direita. As cavidades têm contornos irregulares e estão parcialmente ocupadas por tecido com densidade de partes moles, mais bem visualizado a direita.

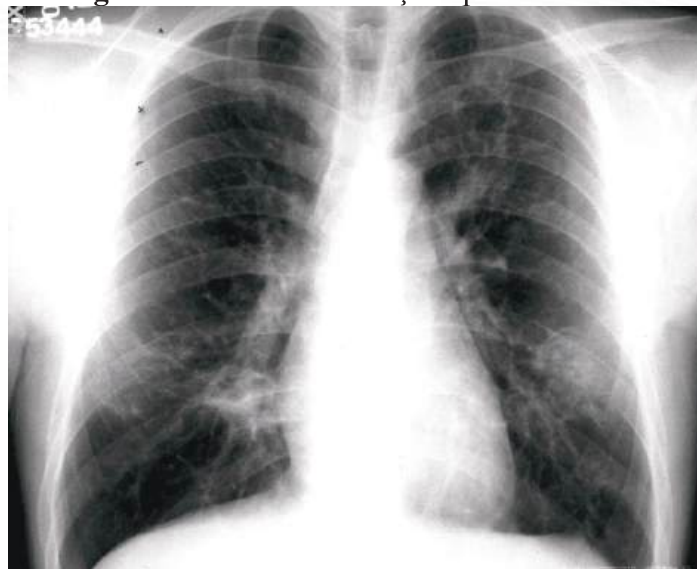
Figura 5 - Caso 2B



Diagnóstico: Esporotricose.

Radiografia no final do tratamento (2C) exibindo melhora acentuada das lesões.

Figura 6 - Caso 2C evolução após tratamento



Comentários: A tuberculose é conhecida como a grande imitadora em razão da variedade de alterações de imagem também presentes em outras doenças. O diagnóstico diferencial depende da forma de apresentação da TB. Os principais diagnósticos diferenciais abrangem doenças infecciosas bacterianas, fúngicas, causadas por vermes, protozoários, doenças autoimunes, doenças neoplásicas, doenças granulomatosas não infecciosas, doenças relacionadas com exposição ambiental entre outras.



A EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EM MICOBACTERIOLOGIA: Da baciloscopia tradicional ao impacto dos testes rápidos moleculares e do sequenciamento genético na decisão clínica

Ana Paula Santos

Profa. Adjunta de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas - UERJ
Médica Pneumologista do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ

Resumo

A tuberculose (TB) acompanha a humanidade desde a Antiguidade e, ao longo de mais de 150 anos, o diagnóstico evoluiu de critérios puramente clínicos para métodos microbiológicos, radiológicos e moleculares cada vez mais sofisticados. A baciloscopia, introduzida no século XIX, permanece amplamente utilizada em países de alta carga pela simplicidade e baixo custo, embora apresente sensibilidade limitada e incapacidade de distinguir micobactérias ou detectar resistência. A cultura, ainda considerada padrão-ouro por demonstrar viabilidade bacilar e permitir testes de sensibilidade, sofreu importantes avanços com meios líquidos automatizados e testes imunocromatográficos para identificação rápida de espécies, mas continua subutilizada no SUS. A revolução recente decorre dos métodos moleculares, em especial o Xpert MTB/RIF Ultra e outras plataformas automatizadas ou de baixa complexidade (Truenat, TB-LAMP, LPA), que oferecem diagnóstico mais rápido, sensível e com detecção de resistência à rifampicina e outros fármacos. Novas abordagens, como testes de detecção de antígeno (LF-LAM) e o sequenciamento de nova geração (tNGS, WGS), ampliam a capacidade diagnóstica e de vigilância, embora ainda restritas por custos e necessidade de infraestrutura especializada. Inovações “quase” *point-of-care*, como o MiniDock MTB e o uso de swab de língua, apontam para maior capilarização dos testes em contextos de poucos recursos. Apesar desse arsenal tecnológico, o controle da TB continua limitado por determinantes sociais e pela dificuldade de acesso a diagnósticos de qualidade em cenários de alta carga.

Palavra-chave: Tuberculose, Técnicas e procedimentos diagnósticos, Técnicas de diagnóstico molecular

Abstract

Tuberculosis (TB) has accompanied humanity since antiquity, and over the course of more than 150 years, its diagnosis has evolved from purely clinical criteria to increasingly sophisticated microbiological, radiological, and molecular methods. Sputum smear microscopy, introduced in the 19th century, remains widely used in high-burden countries due to its simplicity and low cost, although it presents limited sensitivity and an inability to differentiate mycobacteria or detect drug resistance. Culture, still considered the gold standard for demonstrating bacillary viability and enabling drug susceptibility testing, has



undergone significant advancements with automated liquid media and immunochromatographic tests for rapid species identification; however, it remains underutilized in the Brazilian Unified Health System (SUS).

The recent revolution stems from molecular methods, particularly the Xpert MTB/RIF Ultra and other automated or low-complexity platforms (Truenat, TB-LAMP, LPA), which offer faster and more sensitive diagnosis, alongside the detection of resistance to rifampicin and other drugs. Newer approaches, such as antigen detection assays (LF-LAM) and next-generation sequencing (tNGS, WGS), expand diagnostic and surveillance capabilities, though they are still restricted by costs and the need for specialized infrastructure. Near-point-of-care innovations, such as the MiniDock MTB and the use of tongue swabs, point toward greater decentralization of testing in resource-limited settings. Despite this technological arsenal, TB control remains limited by social determinants and the challenges of accessing quality diagnosis in high-burden scenarios.

Keywords: Tuberculosis, Diagnostic techniques and procedures, Molecular diagnostic techniques

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença conhecida desde as civilizações antigas, quando Hipócrates descreveu a tísica, doença manifestada com perda ponderal extrema, e que frequentemente era fatal. Na ocasião, o diagnóstico era puramente clínico, baseado em sinais visíveis tais como: tosse persistente, emagrecimento e astenia intensa. A partir da Idade Média, a doença ganhou ares místicos, sendo associada a causas espirituais, e seu tratamento também divino, através do “toque real”, onde reis, nomeados por Deus, seriam capazes de curar através de um simples toque ¹.

Com o Renascimento e início da Idade Moderna, os avanços no campo da anatomia permitiram uma maior compreensão do corpo humano e a identificação de lesões denominadas tubérculos em análises *post-mortem*. Nos anos seguintes, a doença passou a ser conhecida como peste branca, dada a intensa palidez cutâneo mucosa que acometia os doentes, e que contrastava com a peste negra ou peste bubônica ².

A grande virada histórica para o diagnóstico da TB veio no século XIX, quando René Laennec inventou o estetoscópio, permitindo a ausculta de ruídos respiratórios. Em 1882, o diagnóstico, antes puramente clínico, passou a ter uma base microbiológica a partir da identificação do *Mycobacterium tuberculosis* por Robert Koch ¹. No século XX, com o uso crescente das radiografias após a descoberta dos raios-X por Röntgen e a introdução do primeiro exame laboratorial - a baciloscopia - campanhas de saúde

passaram a rastrear a doença em massa e os sanatórios tornaram-se comuns, não só para o isolamento social como também para o tratamento, inicialmente baseado em dieta e “ar puro”, posteriormente evoluindo para procedimentos cirúrgicos terapêuticos como o pneumotórax ³.

A partir de meados do século XX o diagnóstico passou a ser mais acessível e teve início a era de tratamento medicamentoso e eficaz. Contudo, o advento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), contribuiu para um aumento significativo no número de casos levando ao fortalecimento de políticas globais contra a TB e padronização de protocolos diagnósticos em escala mundial. O início do século XXI pode ser considerado como a segunda grande virada histórica para a TB, com a aplicação de novas tecnologias diagnósticas a partir dos avanços no sequenciamento genético e com a introdução de métodos moleculares na prática clínica, permitindo um diagnóstico mais rápido, preciso e automatizado ⁴.

Ao longo deste artigo, discutiremos as bases científicas e a aplicação de métodos diagnósticos para a TB e para as micobactérias não TB (Tabela 1), desde àqueles que abriram os caminhos para o melhor controle das infecções micobacterianas até os métodos de sequenciamento genético, usados na rotina clínica e pesquisas científicas no século XXI (Figura 1).

Tabela 1 - Exames microbiológicos e moleculares e suas respectivas metodologias para investigação / acompanhamento de tuberculose e infecções por micobactérias não tuberculosas mais disponíveis no Brasil

Exame	Metodologias mais disponíveis no Brasil		
Baciloscopia	Método de Ziehl-Neelsen	Método da fluorescência com auramina O	
Testes moleculares de baixa complexidade	PCR automatizado (Xpert TB/RIF Ultra)		
Cultura para micobactérias	Meio Líquido Automatizado (BACTEC MGIT 960/320)	Meio Sólido (Löwenstein-Jensen ou Ogawa-Kudoh): Geralmente utilizado em conjunto com o método líquido (cultura bifásica) para aumentar a sensibilidade e garantir a viabilidade da amostra para testes de sensibilidade.	
Identificação de micobactérias	Teste de MPT64	Teste com Niacina e Ácido β-nitrobenzoico (PNB)	Testes moleculares para identificação de subespécie de MNT
Testes de sensibilidade	Fenotípico em meio líquido automatizado	Fenotípico em meio sólido através da técnica de proporções	Genotípico: PCR (Xpert TB/RIF Ultra, Xpert TB/XDR), LPA (Genotype MTBDR plus)
Testes de antígeno	Teste imunocromatográfico para identificação de fragmento de antígeno do MTB (TB-LAM)		

Figura 1 - Tuberculose e micobactérias não tuberculosas: Exames (preto), indicações (cinza escuro) e logística laboratorial (cinza claro) no âmbito do Sistema Único de Saúde – Ministério da Saúde, Brasil

Coleta de amostra pulmonar ou extrapulmonar		Suspeita de TB	Unidades de Saúde
TRM-TB ¹		Material respiratório, líquidos biológicos, macerado de tecidos	LL ⁷ > LRM ⁸ > LACEN ⁹
Cultura para micobactérias		Se MTB ⁴ detectado no TRM-TB e em toda baciloscopia solicitada, independente do resultado (caso TRM-TB negativo, não solicitar)	LL > LRM > LACEN > LRR ¹⁰
Identificação de espécie	TSA ² 1ª linha	Diferenciação TB e MNT / TSA fenotípico para SIRE ⁵ ou genotípico para RH ⁶ , caso cultura para MTB positiva	LACEN > LRR > LRN ¹¹
Confirmação de subespécie MNT ³	TSA ² 2ª linha	Identificação de subespécie de MNT / TSA fenotípico ou genotípico estendido, se resistência à RH	LACEN > LRR > LRN
Metodologias de alta complexidade		Sequenciamento genético e análise de discordâncias entre testes genotípicos e fenotípicos	LRN

Legenda: 1. TRM-TB: Teste rápido molecular para TB; 2. TSA: Teste de sensibilidade aos antimicrobianos; 3. MNT: Micobactérias não tuberculosas; 4. MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; 5. SIRE: Estreptomicina + Isoniazida + Rifampicina + Etambutol; 6. RH: Rifampicina ou isoniazida; 7. LL: Laboratório Local; 8. LRM: Laboratório de Referência Municipal; 9. LACEN: Laboratório Central do Estado; 10. LRR: Laboratório de Referência Regional; 11. LRN: Laboratório de Referência Nacional

Baciloscopia ou pesquisa de BAAR

É um tanto curioso, que métodos implementados desde o século XIX ainda sejam utilizados de forma rotineira no diagnóstico da TB. A baciloscopia está entre esses métodos, e permanece amplamente utilizada, principalmente para a identificação de pacientes bacilíferos, no acompanhamento e para controle de cura naqueles com TB pulmonar sensível⁵. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), diversos

países com alta carga epidemiológica de TB ainda utilizam este método de forma inicial do diagnóstico da doença, principalmente em virtude do seu baixo custo. No entanto, sua reduzida capacidade de detecção do MTB, com a necessidade de 5.000 – 10.000 bacilos/ml de espécime para sua positividade, tornam o método pouco sensível (32-89%)⁶, além de não ser capaz de distinguir entre as micobactérias TB ou não TB ou mesmo de diferenciar bacilos sensíveis ou resistentes a determinados medicamentos⁷.

As diferentes técnicas de baciloscopia baseadas nos métodos de coloração principalmente, desde o Ziehl-Neelsen, passando pelo Kinyoun, fluorescência com auramina O e até mesmo as tentativas de sua aplicação em métodos automatizados, visando reduzir a técnica laboriosa, não foram capazes de melhorar seu rendimento de forma considerável ou adicionar benefícios ao exame⁵. No entanto, por ser um método relativamente simples, seguro, e de fácil acesso, a pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente ou BAAR, ainda segue recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, seja para diagnóstico, mas principalmente no acompanhamento dos pacientes com TB pulmonar⁸, onde a quantificação em cruces permite a identificação do paciente bacilífero e é útil na curva microbiológica mensal visando observar uma redução quantitativa e portanto avaliação de efetividade do tratamento.

Cultura para micobactérias

Os métodos de cultivo das micobactérias, apesar de “criticado” em virtude do tempo demorado para seu resultado, é ainda considerado padrão ouro para diagnóstico das doenças micobacterianas, uma vez que é o único que revela a viabilidade do microorganismo⁸. No entanto, não são mais os únicos a permitirem a identificação de micobactérias e a realização de testes de sensibilidade aos diversos medicamentos, tendo em vista o advento das técnicas moleculares. Apesar disso, em virtude da sua disponibilidade e menor custo ainda são amplamente utilizados tanto na assistência quanto na pesquisa básica ou clínica⁵.

Ao longo dos anos, as técnicas de cultivo foram melhoradas, com redução do uso de métodos quase artesanais, como o meio sólido a base de ovo e as técnicas de identificação bioquímicas, para os meios líquidos industriais e automatizados além de técnicas imunocromatográficas de identificação. Apesar disso, as culturas em meio de

Lowestein Jensen ou Ogawa-Kudoh, continuam sendo de grande importância, principalmente para aumentar a sensibilidade do exame, garantir a viabilidade da amostra para testes de sensibilidade e possibilitar o armazenamento de cepas utilizadas em pesquisas clínicas ⁵.

Para a identificação das micobactérias, a atual técnica para a discriminação dessas espécies, principalmente entre TB e micobactérias não TB, utiliza um antígeno específico do MTB, o MTP64, detectado a partir de testes imunocromatográficos. O teste é realizado de forma rápida e pouco laboriosa, eximindo a necessidade dos testes bioquímicos ⁵.

Já os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) podem ser realizados através do método das proporções utilizando os meios sólidos de cultivo, ou métodos automatizados em meios líquidos ⁷.

Atualmente, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a cultura é preconizada de forma universal em todos os resultados positivos de testes moleculares ou em todas as amostras submetidas à baciloscopia em cenários onde o TRM-TB não está disponível no momento do diagnóstico da TB. Apesar disso, dados do último Boletim Epidemiológico, registraram que apenas 30% dos casos de TB diagnosticados no Brasil em 2025 tiveram cultura realizada ⁹. O fluxo laboratorial de TB no Brasil, apesar de bem definido não vem sendo colocado em prática principalmente em virtude do tamanho continental do país e as suas desigualdades. Já na medicina privada, existe a necessidade de discriminação de todos os exames solicitados pelo médico, cultura para micobactérias, identificação e TSA.

Métodos moleculares

As técnicas de amplificação de ácidos nucleicos através de reação em cadeia de polimerase (PCR), amplificação mediada por transcrição, amplificação por deslocamento de fita e reação em cadeia de ligase foram os primeiros métodos moleculares aplicados na prática clínica no diagnóstico da TB, mas, inicialmente, de uso muito restrito no Brasil. No cenário nacional, esta metodologia tomou corpo após a implementação da rede de testes rápidos moleculares para TB (TRM-TB) com o uso do Xpert[®] MTB/Rif, atualmente em sua nova versão Xpert[®] MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). Nessa ocasião, o aprimoramento da técnica nos ofereceu um método com capacidade mínima de detecção de cerca de 116 bacilos/ml espécime além da possibilidade de identificação

de resistência à rifampicina através da identificação de mutação no gene *rpoB*, tudo isso em aproximadamente duas horas e um custo factível ¹⁰. Posteriormente, a indústria incorporou novos alvos diagnósticos ao teste, reduzindo ainda mais a capacidade de detecção, agora 16 bacilos/ml espécime, e com consequente incremento na sensibilidade. Esta atual versão, o Ultra, é amplamente utilizado no âmbito do SUS e da medicina privada ¹¹. Apesar de ainda não termos disponível o Xpert[®] MTB/XDR na medicina pública, essa versão, além de detectar o MTB, identifica mutações associadas à farmacoresistência a isoniazida, fluoroquinolonas, fármacos injetáveis de segunda linha e etionamida em menos de 90 minutos ¹².

Além da plataforma Xpert, existem outros fabricantes para realização da técnica automatizada como o Truenat[™] (MTB or MTB Plus assay; Molbio Diagnostics, Verna, India). Este kit comercial também aplica técnica de PCR em tempo real utilizando microchips nos espécimes biológicos tanto para identificação do MTB quanto para o reconhecimento de resistência à rifampicina e foi recomendado pela OMS em 2020. A *performance* do teste é semelhante ao Ultra, com sensibilidade em torno de 91% e especificidade de 96% ¹³. Contudo, a grande vantagem seria a superação de limitações da plataforma Xpert, pois o kit de teste é composto por um dispositivo portátil movido a bateria, que pode ser usado de forma eficaz como um método *point-of-care*, mesmo em um ambiente de recursos limitados ⁷ uma vez que o treinamento necessário é mínimo assim como a infraestrutura. Apesar de aprovado pela ANVISA, o teste é pouco utilizado na assistência no cenário nacional ¹⁴.

Técnicas de PCR manuais também são recomendadas pela OMS, como o TB-LAMP (Eiken; Tokyo, Japan), considerada uma metodologia molecular de baixa complexidade e que pode ser utilizado com alternativa aos métodos automatizados em adultos e adolescentes com suspeita clínica de TB pulmonar. Em uma metanálise, a sensibilidade do TB-LAMP foi melhor que da baciloscopia e semelhante ao do Xpert ¹⁵.

Outras metodologias moleculares, um pouco mais laboriosas e com resultados liberados em aproximadamente cinco dias, também são recomendados para o diagnóstico da TB. O *line probe assay* (LPA), comercializado como Genotype MTBDR plus (Hain Lifesciences, Nehren, Germany) utiliza técnicas de hibridização reversa para identificar fragmentos de DNA do MTB. O método pode ser aplicado diretamente na amostra ou apenas nas cepas identificadas a partir de culturas positivas, o que aumenta o rendimento

diagnóstico. O LPA também permite a identificação de mutações em alvos genéticos que configuram resistência à rifampicina e isoniazida (LPA 1ª linha) e também às quinolonas e aminoglicosídeos (LPA 2ª linha). O teste é disponibilizado pelo SUS nos laboratórios de referência da rede, e seguem a logística do fluxo laboratorial de cada estado ¹⁶. Outros dois fabricantes comercializam o teste, sendo também recomendados pela OMS e incluem o INNO-LiPA Rif. TB™ (Innogenetics NV, Ghent, Belgium) e o Nipro NTM MDRTB II™ (Osaka, Japan).

Técnicas de detecção de antígeno

O *lateral flow-lipoarabinomanan* (LF-LAM) aplicado na urina é um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral baseado na detecção de lipoarabinomanana (LAM), que é um componente da parede celular do MTB. É indicado apenas para o diagnóstico inicial de TB entre pessoas que vivem com HIV. Apesar da baixa sensibilidade, ele é recomendado como teste rápido nesta população, especialmente em paciente com baixa contagem de linfócitos T CD4, e que pode ser utilizado em unidades de saúde ou à beira do leito, como teste *point-of-care*, mas sem capacidade de detectar resistências aos medicamentos. O Determine TB LAM Ag é atualmente o único LF-LAM de urina comercialmente disponível endossado pela OMS. No entanto, a detecção do antígeno micobacteriano LAM na urina não fornece nenhuma informação sobre resistência a medicamentos ¹⁷.

Sequenciamento genético

Os avanços tecnológicos na ciência permitiram o sequenciamento completo do genoma do MTB [*Whole Genome Sequencing* (WGS)]. No entanto, a metodologia tradicional depende da cultura micobacteriana. O uso de plataformas de sequenciamento genético de nova geração, ou *Next Generation Sequencing* (NGS) pode ser feito diretamente nos espécimes clínicos, evitando o longo processo da cultura. O *Targeted Next Generation Sequencing* (tNGS), ou sequenciamento de nova geração direcionado, por ser um método mais simples, foi recomendado pela OMS em 2025 como um dos testes de sensibilidade iniciais, seguindo um fluxo onde os testes moleculares de uso mais

frequente (Ultra ou TrueNat) seriam utilizados inicialmente, seguido do tNGS para uma avaliação de sensibilidade molecular ampla e rápida, e realização do WGS ou testes de sensibilidade fenotípicos para confirmação de resultados discordantes/indeterminados e para vigilância. Nas recomendações operacionais da OMS, os testes de tNGS recomendados incluem o Deeplex® Myc-TB (GenoScreen, Lille, França), o AmPORE-TB® (Oxford Nanopore Technologies, Oxford, Reino Unido) e TBseq® (Shengting Medical Technology, Hangzhou, China) ¹⁸.

Apesar das recomendações, ainda existem diversas limitações ao uso corrente da tecnologia, que requer mão de obra qualificada com experiência em biologia molecular e bioinformática, além de questões relacionadas ao custo. Dessa forma, essa tecnologia, quando utilizada é realizada em laboratórios centralizados, e principalmente para fins de pesquisa.

Novas metodologias

Atualmente, encontra-se em avaliação pela OMS um primeiro teste da categoria *near point-of-care*, ou “quase” *point-of-care*, também da classe de testes de amplificação de ácidos nucleicos, mas que pode ser aplicado em espécimes respiratório e em swab da língua. Na verdade, swabs da língua já são formalmente recomendados pela OMS como espécime alternativo para adultos e adolescentes com forte suspeita de TB desde que não consigam produzir escarro, com recomendação condicional e baixo grau de evidência ¹⁹.

Em uma publicação recente, o MTB Nucleic Acid Test Card (MiniDock MTB, Guangzhou Pluslife Biotech) foi apresentado como um teste qualitativo molecular projetado para detectar o complexo MTB com o Dispositivo Integrado de Teste de Ácidos Nucleicos Pluslife (MiniDock PM001 Ultra), uma plataforma isotérmica portátil e operável por bateria de baixo custo. O teste utiliza a metodologia molecular de amplificação assistida por hibridização por RNase e que produz resultados visíveis em 12 a 25 minutos. Neste estudo, os pesquisadores utilizaram como espécimes biológicos não só o escarro espontâneo ou induzido, mas também swabs de língua. A sensibilidade do MiniDock MTB foi de 85,7% nos espécimes respiratórios e de 79,6% nos swabs de língua, com especificidade de 97,5% para ambos os materiais. Com esses resultados, o

teste MiniDock MTB atingiu os parâmetros utilizados pela OMS para acurácia diagnóstica e utilização para o diagnóstico da TB em diversos cenários clínicos²⁰.

Considerações finais

Muitas inovações foram incorporadas no diagnóstico da TB ao longo dos últimos 150 anos. Apesar de todas as ferramentas atualmente utilizadas, ainda nos deparamos com números alarmantes da doença tanto no Brasil como no mundo. A tradução desses dados epidemiológicos está na questão social uma vez que fatores sociodemográficos e econômicos estão fortemente ligados com a doença. Dessa forma, além da aplicação e interpretação adequadas dos métodos diagnósticos em curso, a disponibilização deles em cenários de alta carga de TB deve ser estimulada a fim de que possamos chegar próximo das metas sugeridas pela OMS mas pouco realistas.

Referências:

1. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E9-E12
2. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(11):1862–1870. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.006.
3. Mousavi-Sagharchi SMA, Ghorbani A, Meskini M, Siadat SD. Historical examination of tuberculosis; from ancient affliction to modern challenges. *J Infect Public Health.* 2025 Mar;18(3):102649. doi: 10.1016/j.jiph.2024.102649.
4. Friedland JS. Tuberculosis in the 21st century. *Clin Med (Lond).* 2011 Aug;11(4):353-7. doi: 10.7861/clinmedicine.11-4-353.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 492 p.: il.
6. Figueredo LJA, Miranda SS, Santos LBD, Manso CGG, Soares VM, Alves S, et al. Cost analysis of smear microscopy and the Xpert assay for tuberculosis diagnosis: average turnaround time. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Sep 25;53:e20200314. doi: 10.1590/0037-8682-0314-2020.

7. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 364 p.: il.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico – Tuberculose 2026 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2026
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 63 p.: il.
11. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):76-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6. Epub 2017 Nov 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2018 Apr;18(4):376. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30169-5.
12. Pillay S, Steingart KR, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 18;5(5):CD014841. doi: 10.1002/14651858.
13. Ngangue YR, Mbuli C, Neh A, Nshom E, Koudjou A, Palmer D, et al. Diagnostic accuracy of the truenat MTB plus assay and comparison with the Xpert MTB/RIF assay to detect tuberculosis among hospital outpatients in Cameroon. *J Clin Microbiol* 2022;60:e0015522.
14. Melo MCM, Silveira AK, Dalvi APR, Silva J, Printes VS, Anselmo L, et al. Accuracy of Truenat™ MTB Plus for the diagnosis of pulmonary TB. *IJTL D Open.* 2025 Apr 9;2(4):199-207. doi: 10.5588/ijtlldopen.24.0561.
15. Shete PB, Farr K, Strnad L, Gray CM, Cattamanchi A. Diagnostic accuracy of TB-LAMP for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019 Mar 19;19(1):268. doi: 10.1186/s12879-019-3881-y.
16. Shrivastava A, Singh S. Tuberculosis Diagnosis and Management: Recent Advances. *J Glob Infect Dis.* 2025 Mar 31;17(1):3-9. doi: 10.4103/jgid.jgid_112_24.

17. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
18. Jung S. Targeted Next-Generation Sequencing in Drug-Resistant Tuberculosis: WHO Guidance and Practical Implementation Priorities. Biomedicines. 2026 Jan 2;14(1):93. doi: 10.3390/biomedicines14010093.
19. WHO 2026. Near point-of-care tests, tongue swabs, and sputum pooling for TB, Acesso em: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/diagnosis-treatment>
20. Yerlikaya S, Chirwa M, Ajide B, Castro MM, Há H, Kato-Maeda M et al. Pulmonary Tuberculosis Detection with MiniDock MTB Using Swab Samples. N Engl J Med 2026; 394:1710-22. DOI: 10.1056/NEJMoa2509761



A EVOLUÇÃO DA METODOLOGIA DE IMAGEM NA TUBERCULOSE: da radiografia ao PET-Scan

Rafael Barcelos Capone

Médico Radiologista do Serviço de Imagem do Hospital Santa Maria Maior, Barcelos, Portugal e do Centro Hospitalar Alto do Minho, Portugal. Médico Radiologista da Clínica de Imagem da Santa Casa da Misericórdia de Monção, Portugal. Mestrado Integrado em Medicina pela Universidade de Lisboa, Portugal. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro-UERJ.

Roberto Mogami

Prof. Titular de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ.

Valmir Sangalli Lucas

Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Hospital de Força Aérea do Galeão e Pneumologista Aposentado do Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ.

Domenico Capone

Médico Radiologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ e do Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ, Prof. Associado (aposentado) de Pneumologia da UERJ, Ex Prof. Titular da Disciplina de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da FUSVE-USS.

Resumo

A tuberculose pulmonar (TB), ainda é um problema global de saúde e continua com inaceitáveis índices de elevada morbidade e mortalidade. O diagnóstico pode ser estabelecido rapidamente pela análise de material proveniente da árvore brônquica, obtido de modo espontâneo pelo escarro, através de escarro induzido ou, em casos peculiares, pelo lavado broncoalveolar. Os métodos de imagem têm papel relevante na avaliação das doenças torácicas e a radiografia do tórax (RX), juntamente com o exame do escarro, ainda são os principais métodos na avaliação inicial de casos suspeitos da doença e no acompanhamento dos pacientes com TB. A radiografia pode ainda ser utilizada como método de triagem no diagnóstico de tuberculose notadamente em populações confinadas, como por exemplo, em presidiários, onde a incidência da doença é extremamente mais elevada. A utilização de modelos de laudos radiográficos preliminares automatizados utilizando inteligência artificial (IA) têm se mostrado promissores sugerindo potencial interação entre radiologistas e IA na melhora da prestação de cuidados clínicos, ainda necessitando, porém, de validação em estudos com contextos clínicos. A tomografia computadorizada (TC), por ser mais sensível e específica do que a radiografia do tórax, tem sido utilizada como excelente instrumento diagnóstico da TB nos casos com baciloscopia do escarro negativa para bacilos álcool-ácido-resistentes ou quando a radiografia do tórax mostra alterações duvidosas. A tomografia



por emissão de pósitrons (PET-Scan) tem emergido como ferramenta complementar na avaliação da tuberculose pulmonar, ao integrar informações metabólicas e anatômicas.

Palavras-chave: Tuberculose, métodos de imagem, radiografia do tórax, tomografia computadorizada, PET-scan.

Abstract

Pulmonary tuberculosis remains a global health problem and continues to have unacceptable rates of high morbidity and mortality. Diagnosis can be established rapidly by analyzing material from the bronchial tree, obtained spontaneously from sputum, through induced sputum or, in peculiar cases, by bronchoalveolar lavage. Imaging methods play a significant role in the evaluation of thoracic diseases, and chest radiography, along with sputum examination, remain the primary methods for the initial assessment of suspected cases of the disease and for monitoring patients with tuberculosis. Chest radiography can also be used as a screening method in the diagnosis of tuberculosis, particularly in confined populations, such as prisoners, where the incidence of the disease is significantly higher. The use of automatic radiographic report models using artificial intelligence has shown promise, suggesting potential interaction between radiologists and AI in improving the delivery of clinical care; however, validation in clinical context studies is still needed. Computed tomography, being more sensitive and specific than chest radiography, has been used as an excellent diagnostic tool for pulmonary tuberculosis in cases with negative sputum smear microscopy for acid-fast bacilli or chest radiography shows doubtful changes. Positron emission tomography (PET-Scan) has emerged as a complementary tool in the evaluation of pulmonary tuberculosis, by integrating metabolic and anatomical information.

Keywords: tuberculosis, imaging methods, chest radiography, computed tomography, PET-scan.

Introdução

A tuberculose é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Devido à transmissão aérea da TB, qualquer pessoa pode ser infectada, mas pessoas em locais com alta incidência estão mais expostas. O risco de progressão para a doença é maior nos primeiros anos após a infecção e em pessoas com desnutrição, imunossupressão ou que fumam, bebem álcool ou têm diabetes bem como em populações privadas de liberdade^{1,2,3,4}.

A TB é também testemunha da contradição e da miséria humana. Talvez nenhuma outra doença tenha sido tão extensivamente estudada como esta. Conhece-se, há longa data o agente causador bem como sua penetração e propagação no organismo humano. Conhecemos o início, meio e fim de uma doença devastadora quando não diagnosticada

a tempo e tratada adequadamente. Dispomos de meios tecnológicos para alcançar o diagnóstico em poucas horas, medicamentos eficazes e acessíveis a praticamente todos os pacientes e ainda assim nos deparamos com formas extremamente avançadas que contribuem para o inaceitável número de mortes a cada ano e com sequelas que mantêm os pacientes, mesmo após o tratamento, prisioneiros dos sistemas de saúde em razão de sintomas persistentes tais como tosse, infecções respiratórias, dispneia e sangramento que às vezes ameaçam a vida. Há décadas a doença tem o status de “emergência mundial” pela OMS e continua causando consideráveis sequelas e devastando vidas^{3,4,5}

Figura 1- Registro dos pulmões de um paciente com tuberculose, publicado por K. Dunham no ano de 1917 em Nova York, através da técnica Stereoroentgenography. No texto o autor assinala que “este caso é particularmente interessante por causa do bom estado geral do paciente” apesar da completa destruição dos lobos superiores onde se observam cavidades e pneumotórax parcial a direita.



Figura 1B – RX do tórax de uma paciente com tuberculose, dispneia intensa, de 37 anos de idade, do Rio de Janeiro, registrada em 2017, 100 anos após o registro de Dunham. A radiografia mostra destruição dos lobos superiores, cavidades nos ápices e hiperinsuflação das bases.

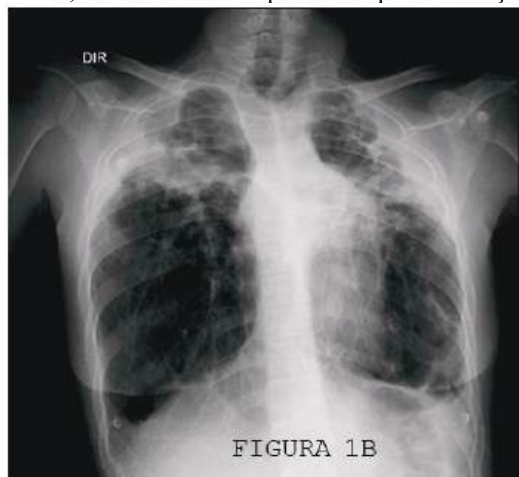


Figura 2 – Alterações tomográficas da tuberculose. Corte no nível dos ápices mostra lesões múltiplas representadas por opacidades confluentes, cavidade de paredes espessadas e nódulos do espaço aéreo com arranjo em “trevo” a direita (seta).

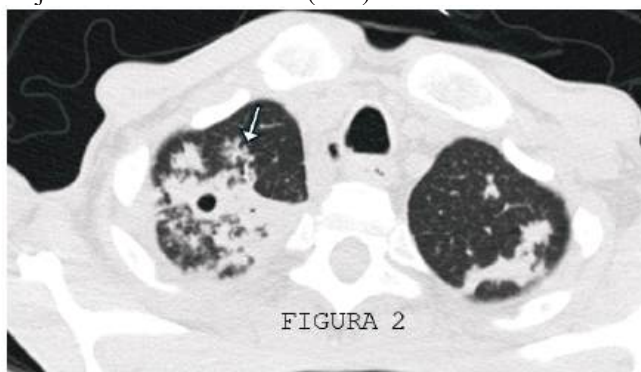
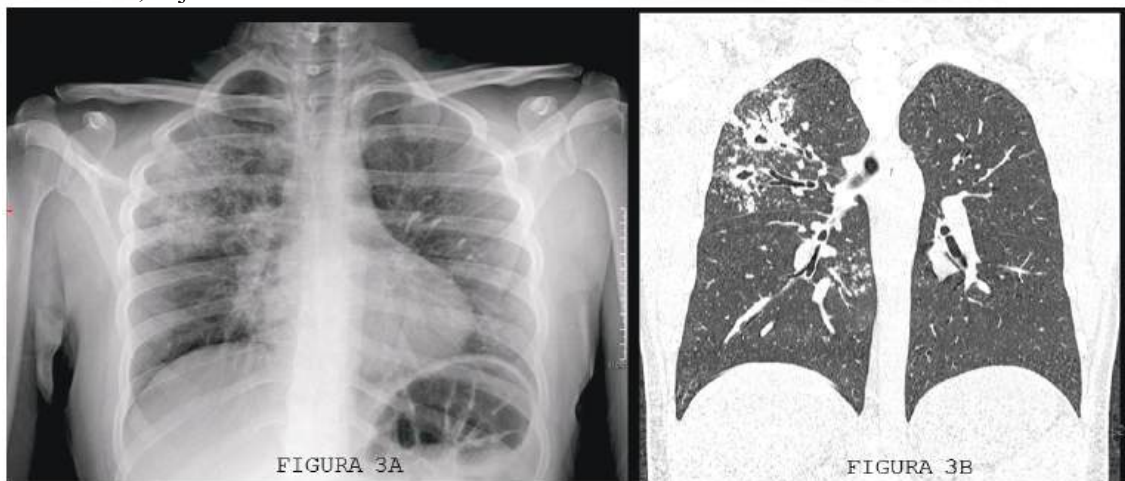


Figura 3A e 3B – Correlação entre RX e TC na tuberculose. Em 3A RX de um paciente de 20 anos de idade com febre e hemoptise mostra opacidade heterogênea de limites imprecisos no lobo superior direito. Em 3B, TC realizada um dia após a RX. Reconstrução multiplanar exibe pequenas cavidades de difícil visualização na radiografia além de nódulos do espaço aéreo, confluentes, adjacentes às cavidades.



Embora tosse, febre e perda de peso sejam sintomas característicos, pessoas com tuberculose podem ser assintomáticas, sendo necessário, portanto um alto grau de suspeita. O diagnóstico rápido pode ser feito por meio de exame de escarro (idealmente com testes moleculares rápidos), mas a radiografia de tórax pode ser útil¹.

O diagnóstico precoce e adequado da TB é um dos pilares mais importantes no controle da doença e os métodos de imagem têm relevante papel na construção desse diagnóstico^{4,6,7,8}.

Radiografia Simples

A radiografia é a técnica de escolha para investigação inicial das doenças torácicas. O exame de RX é um elemento tentador e instigante oferecendo relevantes informações sobre a caixa torácica e seu conteúdo quando analisado por profissionais experientes. Não há contraindicações absolutas à realização da RX e a quantidade de radiação a que o paciente é submetido é insignificante quando comparada com a da TC⁹.

No caso da tuberculose, a radiografia simples é útil na avaliação inicial de casos suspeitos, na avaliação da extensão e no diagnóstico diferencial com outras condições que se confundem com a doença. A rotina básica compreende duas incidências: PA e Lateral^{3,4,6,7,9}.

A análise radiográfica deve ser feita por profissional experiente e bem treinado. Erros na análise da RX são causados por técnica inadequada, falha na interpretação correta dos resultados e ou pelo desconhecimento dos dados clínicos do paciente. A técnica inadequada inclui baixa ou superexposição, o posicionamento do paciente e o grau de inspiração em que a radiografia foi obtida. A técnica digital possibilita manipulação da imagem sobrepujando possíveis deslizamentos na técnica empregada quanto à exposição, porém o mau posicionamento e a pouca inspiração não podem ser modificadas após a realização da RX. Por conseguinte, é fundamental observar esses fatores antes de se aventurar em descrever alterações que podem ser apenas ilusórias e que são originadas por erros técnicos. Além do mais, existem áreas de difícil avaliação na RX representadas pelos ápices pulmonares, região paravertebral, mediastinal, região retrocardíaca, retroesternal e pulmão justadiafragmático, o que torna a radiografia lateral imprescindível. Outra incidência pode ser utilizada para melhor avaliação dos ápices pulmonares, *como* a incidência de Fleischner ou ápico-lordótica^{4,9,10}.

A utilização de modelos de laudos radiográficos automatizados utilizando inteligência artificial têm se mostrado promissora sugerindo potencial colaboração entre radiologistas e IA na melhora da prestação de cuidados clínicos, porém ainda necessita validação em estudos com contextos clínicos e não têm alcançado o impacto esperado na avaliação de muitas doenças pulmonares. Estudo recente avaliando a priorização de achados de imagem detectados por IA solicitada pela atenção primária no Reino Unido não teve impacto significativo no fluxo de atendimento em reduzir o tempo para o diagnóstico de câncer de pulmão. Houve discordância entre laudos de IA e laudos radiológicos em cerca de 30% e a revisão por especialistas em radiologia identificou achados relevantes em 23,9% dos casos.^{11,12}

As alterações radiográficas da tuberculose pulmonar podem ser abordadas considerando três situações: tuberculose latente, tuberculose primária e tuberculose secundária. A **tuberculose latente**, conceitualmente, não apresenta alterações radiográficas de doença ativa e seu diagnóstico se baseia em informações adquiridas pela reatividade ao teste de Mantoux ou testes que detectam resposta imunológica a proteínas específicas do *Mycobacterium tuberculosis* como o ensaio de liberação de interferon gama (IGRA). Contudo, calcificações pulmonares ou hilares (complexo de Ranke) podem ser evidenciadas como sequela de infecção primária, sem constituírem critério de doença



ativa. A **tuberculose primária** embora ocorra com mais frequência em crianças não é exclusiva destas, podendo também ser observada em adultos. Nas crianças o diagnóstico definitivo através do exame do escarro é difícil o que faz com que os métodos de imagem assumam extraordinário papel quando interpretados adequadamente dentro de um contexto clínico-epidemiológico compatível. Várias são as formas de apresentação da doença, mas o achado radiográfico mais característico é a presença de opacidade(s) parenquimatosa(s) associadas a linfonodomegalias hiliares e/ou mediastinais que determinam redução volumétrica do pulmão (epituberculose) sendo a síndrome do lobo médio sua forma mais conhecida. A **tuberculose secundária** é também conhecida como TB de reinfecção ou pós-primária. É a forma mais comum de adoecimento entre adolescentes e adultos e, nestes, a forma pulmonar responde por cerca de 85 a 90% dos casos. São múltiplas as apresentações radiográficas e as lesões ocorrem com mais frequência nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e nos segmentos apicais dos lobos inferiores, regra esta alterada nos pacientes imunossuprimidos e nos pacientes diabéticos que podem exibir formas atípicas com lesões nos segmentos anteriores. A tabela I descreve as principais alterações radiográficas da TB^{6,8,13,14,15,16,17}



Tabela 1 - principais alterações radiográficas da tuberculose

Na Infância	No Adulto
Linfonomegalia(s) hilares e/ou mediastinal(is) determinando redução volumétrica de lobos ou pulmões	Lesões iniciais reticulo-nodulares, chamadas de infiltrados precoces são pouco diagnosticadas e localizam-se, de preferência, nos lobos superiores, nas regiões apicais, infraclaviculares e inter-cleido-hilares. São detectadas mais facilmente pela incidência ápico-lordótica
Opacidade(s) parenquimatosa(s) focal(is), lobares ou de todo pulmão que podem estar associadas à escavação, calcificação e disseminação broncogênica	Opacidade(s) heterogênea(s) confluyente(s) uni ou bilaterais localizadas com mais frequência nos segmentos dorsais dos lobos superiores e apicais dos lobos inferiores
Alterações pleurais são mais raras na infância	Opacidade(s) lobar(es) associada(s) a faixas densas em direção ao hilo pulmonar traduzindo disseminação linfática regional caracterizando o sinal da “convergência hilar” configurando o quadro de “pneumonia tuberculosa”, mais comum no lobo superior direito
Formas miliares são mais frequentes em pacientes não vacinados com BCG	Nódulo(s) que podem escavar Micronódulos de distribuição difusa caracterizam a forma miliar
	Cavidade(s) na maioria das vezes sem nível líquido de tamanho variado, com paredes espessadas e lesões satélites em seu entorno sugerindo atividade de doença
	Imagens fibróticas ou de aspecto retrátil, envolvendo segmentos ou lobos, notadamente nos superiores associadas a atelectasias e desvio de brônquios e estruturas mediastinais

Legenda: BCG: Bacilo de Calmette-Guérin.

A RX além de fornecer informações relevantes em relação ao diagnóstico, extensão da tuberculose, resposta ao tratamento e diagnóstico diferencial pode ainda ser utilizada como ferramenta para classificar a gravidade da doença e prever o resultado do tratamento através de escores numéricos^{18,19}, embora seja documentado na literatura o conceito de dissociação clínico radiográfica da enfermidade, em que a clínica não refletir, necessariamente a gravidade, a profusão e o tipo de alteração observada na imagem⁵.



Tomografia Computadorizada

A TC sempre acrescenta informações relevantes. Sua maior sensibilidade tem sido amplamente documentada na literatura mundial e o método cada vez mais se impõe como excelente instrumento diagnóstico em casos selecionados. Assim, a TC está indicada nos pacientes sintomáticos respiratórios com testes negativos do escarro nos quais a radiografia do tórax é normal ou demonstra alteração duvidosa, nos casos em que é necessária avaliação mediastinal ou parenquimatosa mais detalhada, na doença difusa, nos pacientes que apresentam suspeita de alterações endobrônquicas e naqueles com extensas sequelas que podem necessitar de intervenções cirúrgicas^{7,8,13,20}.

A TC detecta até 4,8 vezes mais escavações, 19 vezes mais disseminação broncogênica e 3,2 vezes mais doença parenquimatosa extensa do que a RX. Essa maior acurácia é particularmente relevante nas formas subclínicas da doença, nas quais a baciloscopia pode ser negativa e os pacientes podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos²¹.

As manifestações da tuberculose pleuropulmonar variam de acordo com o estado imunológico do paciente. Em indivíduos imunocompetentes, a forma primária — mais comum na infância — caracteriza-se pelo complexo de Ranke, que inclui um nódulo ou consolidação pulmonar associado a opacidades reticulares por linfangite e linfonodomegalia hilar ipsilateral. A forma pós-primária clássica apresenta predileção pelos lobos superiores e presença de escavações parenquimatosas. Em contraste, pacientes imunossuprimidos tendem a apresentar maior acometimento dos lobos inferiores, linfonodomegalias e derrame pleural²².

A TB pode se manifestar por múltiplas alterações, isoladas ou associadas, que comprometem o parênquima pulmonar, os brônquios, a pleura e o mediastino. É possível reconhecer um padrão tomográfico de TB ativa caracterizado pela associação de alterações como espessamento e ectasias das paredes brônquicas, nódulos do espaço aéreo com padrão de brotamento, nódulo(s) entre 1 e 3cm de diâmetro, opacidades do tipo consolidação de caráter confluyente com ou sem aerobroncograma e cavidades de paredes espessadas com pequenos nódulos satélites além de áreas de distorção arquitetural que denunciam a evolução inexorável das lesões para fibrose^{6,20,23,24}.





A consolidação é um dos achados iniciais mais comuns da TB, localizando-se preferencialmente, nos lobos superiores e nos segmentos superiores dos lobos inferiores. Frequentemente, associa-se à disseminação broncogênica do exsudato inflamatório, caracterizada na TC pela presença de nódulos centrolobulares e padrão em árvore em brotamento, decorrentes do preenchimento dos bronquíolos²².

Nódulo entre 1 e 3 cm pode ser único ou múltiplo, designado(s) de tuberculoma(s). São observados em aproximadamente 5% dos casos e frequentemente são acompanhados de pequenos nódulos satélites²².

A forma miliar resulta da disseminação hematogênica dos bacilos e caracteriza-se, na TC, pela presença de múltiplos micronódulos (1–3 mm), distribuídos de forma difusa e aleatória^{6,20,22}.

A TB constitui uma importante causa de linfonodomegalia mediastinal e hilar, apresentando características tomográficas sugestivas, como linfonodos aumentados com necrose central e realce periférico, frequentemente com aspecto conglomerado. Este aspecto do linfonodo com necrose central pode ser encontrado em outras condições em que haja crescimento rápido do linfonodo, com isquemia central, como metástases de carcinomas escamosos ou linfomas de alto grau. Calcificações podem ser observadas em fases crônicas. O padrão de distribuição tende a ser assimétrico, diferindo da sarcoidose. A análise integrada dos achados linfonodais com alterações parenquimatosas pulmonares é fundamental para o diagnóstico diferencial²⁵.

A TC também desempenha papel fundamental na identificação de complicações tardias da tuberculose. A colonização de cavidades por *Aspergillus* pode levar à formação de aspergilomas, que se apresentam como nódulos intracavitários associados ao sinal do crescente aéreo. Esse sinal corresponde a uma coleção de ar em forma de menisco entre a parede da cavidade e o nódulo. A avaliação dinâmica, com mudança de decúbito, pode demonstrar mobilidade do conteúdo intracavitário, sugerindo aspergiloma. Lesões fixas levantam suspeita de neoplasia ou aneurisma de Rasmussen, sendo este último também caracterizado por intensa impregnação pelo meio de contraste²².

Os derrames pleurais na tuberculose são, em geral, unilaterais. A TC é superior à radiografia na sua caracterização, especialmente nos casos de empiema, que podem apresentar espessamento pleural com realce pelo contraste e septações. Complicações



crônicas, como fistulas broncopleurais e calcificações pleurais residuais, também são mais bem avaliadas por TC²².

Diversos achados de imagem de doenças torácicas têm sido relacionados — em radiografias de tórax ou tomografias computadorizadas — a sinais, símbolos ou imagens naturalistas. Exemplos destes sinais compreendem o sinal do broncograma aéreo, o sinal do crescente, o sinal em forma de arcada, o sinal do atol, entre muitos outros. No caso da tuberculose o arranjo particular de nódulos do espaço aéreo em forma de “trevo” tem sido descrito em casos de tuberculose ativa constituindo-se numa pista relevante no diagnóstico diferencial em alguns casos²⁶.

PET-TC

A tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (¹⁸F-FDG PET/CT) tem emergido como ferramenta complementar na avaliação da tuberculose pulmonar, ao integrar informações metabólicas e anatômicas. Enquanto a TC permanece essencial na caracterização morfológica das lesões, a PET permite avaliar a atividade inflamatória, refletindo o aumento do metabolismo glicolítico de células inflamatórias, como macrófagos e linfócitos²⁷.

Estudos recentes demonstram que o PET/CT apresenta alta sensibilidade para a detecção de tuberculose ativa, com valores médios em torno de 82,6%, sendo particularmente útil em cenários de difícil diagnóstico, como nos casos com baciloscopia negativa ou acometimento extrapulmonar. A especificidade é variável (55–85%), limitada pela captação inespecífica de FDG em processos inflamatórios e neoplásicos²⁸.

Um dos principais papéis do PET/CT é a avaliação da resposta ao tratamento. A redução da captação de FDG ao longo do tempo correlaciona-se com resposta terapêutica, frequentemente precedendo alterações estruturais observadas na TC. Ao final do tratamento, a ausência de atividade metabólica associa-se a maior probabilidade de cura, enquanto a persistência de captação pode indicar atividade residual e maior risco de recidiva²⁷. É importante ressaltar que alguns pacientes considerados curados sob o ponto de vista microbiológico podem apresentar atividade metabólica residual, possivelmente relacionada à presença de bacilos viáveis em estado latente ou de crescimento lento²⁹.



Deep Learning aplicada a TC na Tuberculose

O *deep learning*, subcampo da inteligência artificial baseado em redes neurais profundas, tem demonstrado grande potencial na análise automatizada de imagens médicas, especialmente em exames de TC do tórax. Esses modelos são capazes de identificar padrões complexos e sutis, muitas vezes imperceptíveis à avaliação humana, contribuindo para o aprimoramento do diagnóstico de doenças pulmonares, incluindo a tuberculose^{30,31,32}.

No contexto da TB, algoritmos de *deep learning* vêm sendo aplicados em tarefas como detecção de lesões, classificação de padrões radiológicos (como cavitações, consolidações e nódulos centrolobulares), diferenciação entre doença ativa e inativa e predição de resposta ao tratamento. Estudos recentes indicam que esses modelos podem alcançar desempenho comparável ao de radiologistas experientes em cenários específicos, além de serem úteis como ferramentas de triagem em ambientes com alta demanda ou escassez de especialistas³³.

A integração com técnicas de radiômica representa um avanço adicional, permitindo a extração de características quantitativas das imagens que podem estar associadas à carga bacilar, atividade inflamatória e prognóstico clínico. Essa abordagem contribui para a medicina personalizada, auxiliando na estratificação de risco e no acompanhamento terapêutico³³.

Apesar desse potencial, persistem desafios relevantes para a aplicação clínica do *deep learning*. A escassez de bases de dados amplas, bem anotadas e representativas compromete a generalização dos modelos. Além disso, muitos algoritmos apresentam desempenho inferior quando aplicados a populações ou cenários distintos daqueles utilizados no treinamento (*domain shift*). A baixa interpretabilidade — característica de “caixa-preta” — também limita sua aceitação, embora técnicas de explicabilidade, como mapas de ativação (*heatmaps*), venham sendo desenvolvidas³³.

Questões éticas e regulatórias, incluindo privacidade de dados, viés algorítmico e responsabilidade médica, também precisam ser consideradas. Adicionalmente, a heterogeneidade dos protocolos de aquisição de TC, diferenças entre equipamentos e variações na apresentação clínica da doença dificultam a padronização e validação desses sistemas. Assim, embora promissor, o uso do *deep learning* na tuberculose ainda depende



de validações multicêntricas robustas, desenvolvimento de modelos mais generalizáveis e integração com o raciocínio clínico-radiológico tradicional^{30,31,32,33}.

Principais Diagnósticos diferenciais

A tuberculose é conhecida como a grande imitadora em razão da variedade de alterações também presentes em outras doenças. O diagnóstico diferencial depende sobretudo, da forma de apresentação da TB. Opacidade segmentar ou lobar sem linfonomegalias mediastinais deve levantar a possibilidade de pneumonia bacteriana enquanto opacidades focais múltiplas bilaterais devem ser diferenciadas com broncopneumonia de causa bacteriana, viral ou por agentes atípicos. Nódulos entre 1 e 3 cm de diâmetro podem ser encontrados em doenças metastáticas como por exemplo tumores renais. Nódulos escavados também podem ser observados em vasculites pulmonares, em carcinomas da cabeça e pescoço e em doenças emboligênicas de origem bacteriana. A cavidade de origem tuberculosa nunca está só e quase sempre se associa com outras alterações parenquimatosas como opacidades e pequenos nódulos satélites. Cavidade única de paredes internas anfractuadas deve sempre levantar a suspeita de tumor de pulmão. Cavidade com nível líquido em contexto de febre e halitose deve ser interpretada, inicialmente, como abscesso de pulmão. Outras doenças que podem cursar com cavidades e serem confundidas com a tuberculose compreendem micoses como a paracoccidioidomicose, esporotricose, criptococose e aspergilose invasiva. Pneumonias de evolução lenta como a nocardiose, actinomicose e a causada por *Rhodococcus equi* também podem exibir cavidades. Alterações das vias aéreas como espessamento das paredes e ectasias associadas quase sempre a sinusite e a pequenos nódulos do espaço aéreo com padrão de brotamento podem representar síndrome sinusotraqueobrônquica bem como pneumonia aspirativa em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico. Bronquiectasias com distribuição bilateral, comprometendo notadamente lobo médio e língua deve levantar a possibilidade de MNTB. A presença de linfonomegalias mediastinais e hilares associadas a infiltrado intersticial micronodular com distribuição perilinfática é mais condizente com a sarcoidose. Linfomas também se apresentam com linfomegalias mediastinais exuberantes envolvendo várias cadeias, exibindo centro hipodenso e podem ser confundidos com a tuberculose. Em alguns casos doenças

ocupacionais como a silicose também podem exibir alterações semelhantes a tuberculose bem como estar com ela associada. Alterações micronodulares difusas com distribuição aleatória compreendem o padrão clássico da forma miliar da tuberculose, mas podem ser encontradas em outras granulomatoses como a histoplasmose e em alguns casos de linfangite^{6,13,14,20,34}.

Conclusão

As técnicas de imagem são importantes ferramentas na busca do diagnóstico em doenças torácicas. Na tuberculose, a RX do tórax pela simplicidade de realização e baixo custo, deve ser o primeiro método utilizado, fornecendo informações acerca do diagnóstico, extensão da doença, gravidade, diagnóstico diferencial e evolução do tratamento. A TC sempre acrescenta informações úteis e deve ser realizada em situações especiais como complicações da doença e em casos que necessitem intervenção cirúrgica. A PET-Scan acrescenta informações metabólicas ao inventário morfológico e tem se mostrado promissora na avaliação de atividade da doença em casos selecionados.

Referências bibliográficas

1. Trajman A, Campbell JR, Kunor T, Ruslami R, Amanullah F, Behr MA, Menzies D. Title of the Lancet study on tuberculosis. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10482):123-132.
2. Sanches A, Gerhardt G, Natal S, Capone D, Espinola A, Costa W et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Jun;9(6):633-639.
3. Barreto AMW, Sant'Anna CC, Campos CED, Branco CAC, Capone D, Bethlem EP et al. O diagnóstico da tuberculose. In: *Controle da Tuberculose: Uma proposta de integração ensino-serviço*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2008. p. 131-212.
4. Capone D, Jansen JM, Lopes AJ, Sant'Anna CC, Soares MO, Pinto RS et al. Curso de Tuberculose. Aula 4 – Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. *Pulmão RJ*. 2006;15(3):166-174.
5. Dunham K. Stereoroentgenography. Pulmonary tuberculosis. Troy, NY: The Southworth Company, Publishers; 1917.
6. Capone D, Capone RB, Souza RLP. Diagnóstico por Imagem da Tuberculose. *Pulmão RJ*. 2012;21(1):36-40.

7. Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20210054.
8. Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-1048.
9. Capone D, Capone RB, Tessarollo B. Radiografia Simples do Tórax. In: *Diagnóstico e tratamento em Pneumologia*. Rio de Janeiro: Manole; 2021. p. 80-88.
10. Viamonte Jr M. *Errors in Chest Radiography*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1991.
11. Huang J, Wittbrodt MT, Newitt C, et al. Efficiency and Quality of Generative AI-Assisted Radiograph Reporting. *JAMA Netw Open*. 2025 Jun 2;8(6):e2513921. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.13921.
12. Woznitza N, Smith L, Rawlinson J, et al. AI-based chest X-ray prioritization in the lung cancer diagnostic pathway: the LungIMPACT randomized controlled trial. *Nat Med*. 2026;32(2):450-458. doi: 10.1038/s41591-026-04253-5.
13. Capone D, Lopes AJ, Capone RB. Tuberculose. In: Silva CIS, Müller NL, editores. *Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem - Tórax*. 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. p. 279-300.
14. Capone D, Bombarda S. Radiología en la tuberculosis. In: *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, editor. *Tuberculosis*. Rio de Janeiro: Gen; 2012. p. 231-242.
15. Conde MB, Souza GRM, Mello FCQ. Tuberculose. In: Conde MB, Souza GRM, Mello FCQ, editores. *Pneumologia e Tisiologia: Uma abordagem prática*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009. p. 161-188.
16. Sant'Anna CC, Hijjar MA. Recente contribuição da Organização Mundial de Saúde para o controle da tuberculose na infância. *Rev Saude Publica*. 2007;41(Supl 1):117-120.
17. Kritski A, Melo FAF. Tuberculosis in Adults. In: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V, editores. *Tuberculosis 2007*. Disponível em: <http://www.tuberculosistextbook.com/>.
18. Thiel BA, Bark CM, Nakibali JG, van der Kuyp F, Johnson JL. Reader variability and validation of the Timika X-ray score. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Oct;20(10):1358–1363. doi: 10.5588/ijtld.16.0186.
19. Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, et al. A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010;65:863–869. doi: 10.1136/thx.2010.136242.

20. Capone RB, Capone D, Mafort T, Mogami R, Rodrigues RS, Menna Barreto M, Rufino R. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment. *Pulm Med.* 2017;2017:9876768. doi: 10.1155/2017/9876768.
21. Lau A, Lin C, Barrie J, Winter C, et al. A comparison of the chest radiographic and computed tomographic features of subclinical pulmonary tuberculosis. *Sci Rep.* 2022 Oct 4;12(1):16567. doi: 10.1038/s41598-022-21016-7.
22. Pattamapaspong N, Kanthawang T, Peh WCG, Hammami N, Bouaziz MC, Ladeb MF. Imaging of thoracic tuberculosis: pulmonary and extrapulmonary. *BJR Open.* 2024 Sep 23;6(1):tzae031. doi: 10.1093/bjro/tzae031.
23. Hatipoglu ON, Osma E, Manisali M, Uçan ES, Balci P, Akkoçlu A et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 1996;51(4):397-402.
24. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, et al. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. *Chest.* 1996;110:977-984.
25. Roy SG, Digumarthy SR. Imaging Evaluation of Mediastinal and Hilar Lymphadenopathy: Approach, Classification, and Differential Diagnosis. *Semin Roentgenol.* 2025 Apr;60(2):105-122. doi: 10.1053/j.ro.2025.02.007.
26. Chiarenza A, Esposto Ultimo L, Falsaperla D et al. Chest imaging using signs, symbols, and naturalistic images: a practical guide for radiologists and non-radiologists. *Insights Imaging.* 2019 Dec 4;10(1):114. doi: 10.1186/s13244-019-0789-4.
27. Santos AP, Souza Rodrigues R, Aarntzen EHJG, Rosado de Castro PH, Magis-Escurra C, de Queiroz Mello FC. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for thoracic tuberculosis: current evidence and future perspectives. *Eur Respir Rev.* 2025 Jun 25;34(176):240289. doi: 10.1183/16000617.0289-2024.
28. Yayan J, Rasche K, Franke KJ, Windisch W, Berger M. FDG-PET-CT as an early detection method for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024 Jul 29;24(1):2022. doi: 10.1186/s12889-024-19495-6.
29. Ismaila A, Lawal IO, Popoola GO, et al. [18F]FDG PET and CT findings at therapy completion of pulmonary tuberculosis: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients and impact on treatment response assessment. *Clin Transl Imaging.* 2024;12:587–599. doi: 10.1007/s40336-024-00641-4.
30. Mogami R, Chantong CGC, Grisolia AMM et al. Identification of postacute COVID-19 patterns in tomography using artificial intelligence. *Health Inform.* 2024;16(Especial). ISSN: 2175-4411.
31. Cardoso F, Vilela VS, Araújo Filho RC et al. Classification of scleroderma patterns using deep learning. *Health Inform.* 2024;16(Especial). ISSN: 2175-4411.

32. Noce J, Chantong G, Jauregui G et al. Applied Enhanced Q-NAS for COVID-19 Detection in CT Images. In: Proceedings of the International Conference. Springer; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-24801-6_30.
33. Zhang F, Han H, Li M, Tian T, Zhang G, Yang Z, Guo F, Li M, Wang Y, Wang J, Liu Y. Revolutionizing diagnosis of pulmonary Mycobacterium tuberculosis based on CT: a systematic review of imaging analysis through deep learning. Front Microbiol. 2025;15:1510026. doi: 10.3389/fmicb.2024.1510026.
34. Lee KS, Jeong YJ. Pulmonary Tuberculosis. In: Müller's Imaging of the Chest. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 219-240.



ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE SENSÍVEL: evidências e aplicabilidade dos novos esquemas terapêuticos encurtados

Maria Clara Simões da Motta Telles Ribeiro

Médica Pneumologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8049-6094>

Resumo

A tuberculose permanece como uma das principais causas de morte por agente infeccioso no mundo, afetando mais de 10 milhões de pessoas anualmente. Embora prevenível e curável, o tratamento padrão de seis meses para tuberculose sensível representa um desafio à adesão e pode levar a desfechos desfavoráveis, incluindo o desenvolvimento de resistência. Nesse contexto, a composição de esquemas terapêuticos encurtados é um objetivo histórico no manejo da tuberculose. Ensaios clínicos publicados recentemente demonstraram resultados favoráveis em esquemas de quatro meses de duração, abrindo caminho para sua incorporação nas diretrizes internacionais. Para adultos e adolescentes acima de 12 anos, o esquema de quatro meses com rifapentina, isoniazida, pirazinamida e moxifloxacino (2HPZM/2HPM) demonstrou não inferioridade ao tratamento padrão no Estudo 31, sendo recomendado pela OMS para casos de tuberculose pulmonar confirmada microbiologicamente e com sensibilidade aos fármacos do esquema. Para crianças e adolescentes entre 3 meses e 16 anos com formas não graves de tuberculose, o estudo SHINE demonstrou que o esquema de quatro meses (2RHZ(E)/2RH) é não inferior ao padrão de seis meses, com menor custo e boa adesão, tendo sido incorporado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2024. Apesar dos avanços, a implementação enfrenta barreiras como disponibilidade limitada da rifapentina, ausência de doses fixas combinadas completas e necessidade de infraestrutura diagnóstica adequada. No Brasil, o esquema encurtado para adultos ainda não está disponível no SUS, permanecendo o esquema básico de seis meses como padrão universal para TB-S.

Palavras-chave: Tuberculose, tuberculose pediátrica, Tratamento encurtado, Rifapentina.

Abstract

Tuberculosis remains one of the leading causes of death from infectious agents worldwide, affecting more than 10 million people annually. Although preventable and curable, the standard six-month treatment for drug-susceptible tuberculosis poses adherence challenges and may lead to unfavorable outcomes, including the development of resistance. In this context, the development of shortened therapeutic regimens has been a longstanding goal in tuberculosis management. Recently published clinical trials have demonstrated favorable results with four-month regimens, paving the way for their incorporation into international guidelines. For adults and adolescents over 12 years of age, the four-month regimen with rifapentine, isoniazid, pyrazinamide, and moxifloxacin (2HPZM/2HPM) demonstrated non-inferiority to standard treatment in Study 31, and is



recommended by the WHO for cases of microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis with susceptibility to the regimen's drugs. For children and adolescents between 3 months and 16 years of age with non-severe forms of tuberculosis, the SHINE study demonstrated that the four-month regimen (2RHZ(E)/2RH) is non-inferior to the six-month standard, with lower cost and good adherence, having been incorporated by the Brazilian Ministry of Health in 2024. Despite these advances, implementation faces barriers such as limited availability of rifapentine, the absence of complete fixed-dose combinations, and the need for adequate diagnostic infrastructure. In Brazil, the shortened regimen for adults is not yet available through the SUS (Unified Health System), with the six-month basic regimen remaining the universal standard for drug-susceptible TB.

Keywords: tuberculosis, pediatric tuberculosis, short-course therapy, rifapentine.

Introdução

A tuberculose (TB) permanece como uma das doenças mais mortais da civilização atual, apesar de ser prevenível e curável¹. A TB afeta mais de 10 milhões de pessoas anualmente² e em 2024 estima-se que 1,23 milhões de pessoas morreram da doença, que reemergiu como principal causa de morte por um único agente infeccioso após a pandemia de COVID-19².

Há mais de duas décadas o tratamento padronizado para a tuberculose sensível (TB-S) consiste em um esquema de seis meses de duração, com dois meses de fase intensiva contendo rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) e quatro meses de fase de manutenção com R e H³. Com esse esquema, espera-se que mais de 85% dos pacientes tenham sucesso no tratamento. No entanto, a duração prolongada é um desafio e pode levar a maiores taxas de abandono e desfechos desfavoráveis, incluindo formas resistentes de tuberculose^{3,4}.

Nesse cenário, esforços têm sido feitos para composição de esquemas de menor duração. Em 2022, a publicação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu nas recomendações de tratamento de TBS um esquema com quatro meses de duração com rifapentina (P), isoniazida, pirazinamida e moxifloxacino (M) em casos selecionados na população acima de 12 anos⁴. Além disso, para formas não graves em crianças entre 3 meses e 16 anos, o esquema padronizado com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol também pode ser encurtado, com apenas dois meses de fase de manutenção⁴. Em 2025, um consenso da ATS, ERS, CDC e IDSA endossou estas

recomendações, com os esquemas encurtados já sendo utilizados em diversos países⁵. Discutiremos nesse artigo as evidências, indicações e aplicabilidade de tais esquemas.

Esquemas terapêuticos encurtados para TBS na população acima de 12 anos de idade

Recomendação atual OMS: Pessoas com pelo menos 12 anos diagnosticadas com tuberculose pulmonar sensível podem receber um esquema de quatro meses com isoniazida, rifapentina, moxifloxacino e pirazinamida.⁴

Bases farmacológicas da recomendação:

Rifapentina: O grupo das rifamicinas, tradicionalmente representado pela rifampicina, tem excelente atividade bactericida e esterilizante contra o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), atuando na prevenção de resistência e constituindo pilar fundamental do tratamento antituberculose⁶. A rifapentina é uma rifamicina semissintética com a inclusão de um grupo ciclopentil em sua estrutura. Essa alteração molecular garante características farmacológicas desejáveis, tais como redução da concentração inibitória mínima (MIC) contra o Mtb, maior penetração intracelular e tempo de meia vida mais longo⁷. Análises combinadas de estudos prévios demonstraram maior eficácia da droga na dose de 1200mg/dia⁸.

Moxifloxacino: As quinolonas, inibidoras da enzima DNA gyrase do Mtb, apresentam importante sinergismo ao aumentar o efeito bactericida e esterilizante de outros fármacos anti-TB⁹. Além disso, o moxifloxacino especialmente atinge elevadas concentrações intracelulares nos macrófagos, aumentando a penetração do tratamento em lesões crônicas¹⁰. Historicamente preservadas como agentes de segunda linha em esquemas alternativos para TB-S ou primeira linha em TB-DR, as quinolonas apresentam um bom perfil de segurança com poucos efeitos adversos, sendo bem toleradas pela maioria dos pacientes^{4,9,11}.

Evidências disponíveis

O “Estudo 31” foi o primeiro ensaio clínico a atingir resultados favoráveis com esquemas encurtados¹². Publicado em 2021, é um estudo multicêntrico, randomizado e controlado de não inferioridade, no qual foram comparados três braços: o esquema padrão de 6 meses (2RHZE/4RH) com dois esquemas de 4 meses de duração com rifapentina (dose 1200mg), sendo um deles mantendo as outras medicações (2HPZE/2HP) e o outro substituindo o etambutol por moxifloxacino (dose 400mg), e incluindo a fluoroquinolona durante a fase de manutenção (2HPMZ/2HPM). No estudo, apenas o braço com rifapentina e moxifloxacino (2HPMZ/2HPM) demonstrou não inferioridade ao tratamento padrão¹². Foram incluídos pacientes de 12 anos ou mais, com tuberculose em sua forma pulmonar, com baciloscopia positiva ou teste rápido molecular (Xpert/MTBRif) com carga estimada média ou alta e cultura com sensibilidade à rifampicina, isoniazida e moxifloxacino. Foram incluídos pacientes com formas extensas de doença pulmonar, mas não com formas extrapulmonares (abdominal, sistema nervoso central, forma disseminada) de TB. Em relação às características dos pacientes, pessoas vivendo com HIV com uma contagem de CD4 de pelo menos 100 células/mm³ foram incluídas. Foram excluídos pacientes com peso inferior a 40kg, menores de 12 anos, gestantes, puérperas e mulheres em amamentação¹².

Outras combinações testadas em regimes de quatro meses - como aumento da dose de rifampicina (RIFASHORT¹³), substituição do etambutol ou isoniazida por moxifloxacino (REMoxTB¹⁴), inclusão da clofazimina no regime padrão (Clo-Fast¹⁵) - falharam em demonstrar não inferioridade em relação ao tratamento padrão. No caso da clofazimina, observou-se aumento nos eventos adversos^{15,16}. Uma revisão sistemática publicada em 2021 que avaliou majoritariamente estudos com substituição de rifampicina ou isoniazida por quinolonas concluiu que os esquemas encurtados não deveriam ser recomendados, especialmente pelo aumento de recidivas no grupo tratado com esquemas de quatro meses¹⁷.

O estudo TRUNCATE-TB¹⁸, publicado em 2023, foi um estudo multicêntrico, randomizado e aberto que comparou o tratamento padrão de 6 meses (grupo A) com outras quatro estratégias: RHZE e linezolida (grupo B), RHZE e clofazimina (grupo C), rifapentina, isoniazida, pirazinamida, linezolida e levofloxacino (grupo D), e bedaquilina e linezolida com isoniazida, pirazinamida e etambutol (grupo E). Os pacientes dos grupos

experimentais recebiam 5 fármacos por 8 semanas, com extensão do tratamento até 12 semanas caso sinais de doença ativa após os dois primeiros meses. O desfecho principal foi morte, TB ativa ou em tratamento. Apenas o grupo E não apresentou inferioridade ao tratamento padrão, embora com maior taxa de recidiva e retratamento durante as 96 semanas de acompanhamento (17% versus 3%). As recidivas pós-esquema encurtado não foram inicialmente consideradas falhas terapêuticas, com a justificativa de que os pacientes permaneceriam vinculados ao serviço de saúde. Esta decisão metodológica foi revisada em 2024, quando nova análise exploratória do TRUNCATE¹⁹, considerando recorrência como desfecho desfavorável, falhou em demonstrar não inferioridade dos esquemas encurtados.

Em 2024, o estudo SimpliciTb²⁰ avaliou a eficácia e segurança de um esquema de quatro meses de bedaquilina (B), pretonamida (Pa), moxifloxacino e pirazinamida comparado ao esquema padrão (RHZE) para TB-DS. O desfecho principal não foi alcançado, pois apesar de o esquema BPamZ ter reduzido o tempo até a negatificação de cultura do escarro, houve um número consideravelmente maior de eventos adversos levando a descontinuação do esquema, especialmente hepatopatias graves²⁰.

Embora o TRUNCATE-TB e SimpliciTb tenham apontado a bedaquilina como uma droga capaz de compor um esquema encurtado no tratamento de TB-DS¹⁸⁻²⁰, este é um fármaco protagonista no tratamento de tuberculose drogarresistente, indispensável para garantia do esquema oral de TBDR²¹. Por essa razão, atualmente seu uso está reservado ao tratamento das formas resistentes de tuberculose^{4,5}.

Aplicabilidade

Critérios para indicação

O esquema 2HPZM/2HPM está indicado para pessoas com mais de 12 anos com tuberculose em sua forma pulmonar comprovada microbiologicamente e sensível aos fármacos que compõe o esquema⁴. Conforme as evidências do Estudo 31, pessoas vivendo com HIV com contagem de CD4 > 100 células/mm³ podem receber o tratamento encurtado^{4,12}. Em contrapartida, mulheres grávidas, puérperas ou que estejam amamentando não devem utilizar o esquema, bem como pacientes se apresentando com formas extrapulmonares de TB (sistema nervoso central, abdominal, osteoarticular,

disseminada). É importante destacar que no estudo, o esquema foi efetivo para formas extensas de doença pulmonar (incluindo doença cavitária)^{4,12}.

Diagnóstico e avaliação de sensibilidade

A avaliação de sensibilidade é fundamental para implementação do esquema encurtado, com destaque para a sensibilidade às rifamicinas e quinolonas para sucesso do tratamento. Embora seja o ideal, a realização universal de cultura e teste de sensibilidade aos antimicrobianos nos casos de TB não é uma realidade⁴. Nesse contexto, os testes rápidos moleculares, como o Xpert MTB/RIF e suas versões mais recentes, desempenham papel fundamental ao permitir a detecção simultânea do *Mycobacterium tuberculosis* e de resistência à rifampicina em poucas horas²². Em relação às quinolonas, plataformas moleculares de segunda geração como o XpertMTB/XDR²³ são capazes de detectar mutações associadas a esta classe, mas são pouco disponíveis e frequentemente reservadas aos casos de tuberculose droga resistente (TBDR)²⁴.

No cenário brasileiro, o GeneXpert está incorporado para o diagnóstico de TB e avaliação de resistência à rifampicina, devendo ser utilizado sempre que disponível³. Em relação às quinolonas, avalia-se a resistência genotípica através de testes de hibridização em linha (LPA), realizados em amostras de cultura positivas para MTB²⁵. Nas recomendações brasileiras, o LPA de segunda linha, que detecta mutações associadas a esta classe, está indicado apenas em casos de TBDR²⁵.

A recomendação da OMS é realização inicial de teste rápido molecular com avaliação de rifampicina (como Xpert MTB/RIF)²⁴. Em países com baixa prevalência de resistência às quinolonas, como o Brasil, casos de TB sensível a rifampicina podem receber o esquema encurtado sem necessidade de testar as quinolonas antes do início do esquema⁴. Em cenários de alta resistência, como Índia, China e Rússia, o teste de sensibilidade para às fluoroquinolonas é indispensável⁴.

Disponibilidade e custo das medicações

O custo com as medicações no esquema encurtado é significativamente maior que no esquema padrão. A rifapentina é o fármaco mais caro do esquema, sendo responsável por 90% do custo total das medicações do 2HPZM/2HPM⁴. Espera-se que o tratamento encurtado reduza gastos do sistema de saúde, com menos visitas à unidade de saúde,

menor tempo de tratamento diretamente observado e menores taxas de hospitalização, o que pode justificar o custo elevado das medicações^{4,26}. Estudos analisando a custo efetividade do esquema ainda não foram realizados para avaliar os impactos globais no sistema de saúde.

Além disso, a rifapentina é pouco disponível globalmente²⁷. Apesar de listada como uma medicação essencial pela OMS²⁸, em 2020 apenas 13 países possuíam registro sanitário para uso. O consórcio *Global Drug Facility* auxilia a aquisição por países de baixa e média renda, mesmo sem registro nas agências regulatórias oficiais²⁹. No Brasil, está disponível apenas a associação de rifapentina com isoniazida para tratamento da infecção latente por tuberculose³⁰. A importação é feita através da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), com autorização da ANVISA, uma vez que não há registro pela agência de vigilância sanitária brasileira. Em relação aos outros países, a rifapentina tem registro para uso e comercialização nos Estados Unidos, Índia e China, mas não é aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o que dificulta seu uso na Europa^{27,29}.

Adesão e formulações disponíveis

Espera-se que um esquema de quatro meses resulte em menor taxa de abandono. No entanto, com as formulações disponíveis no momento – e sem doses fixas combinadas (DFC) que incluam todos os componentes – a fase de ataque com 2HPZM é composta por 9 a 15 comprimidos diários³¹, o que pode prejudicar a tomada correta das medicações. A fim de melhorar esse cenário, tem se buscado a disponibilização de comprimidos de 300mg de rifapentina^{1,4,32} (até recentemente a apresentação universal era 150mg), e estudos avaliam a possibilidade de redução da dose deste componente no esquema³³. Embora haja incentivo da OMS e outras instituições internacionais para a composição de comprimidos DFC, ainda não há formulações com a combinação de todos os fármacos do esquema. O Quadro 1 mostra a composição com menor número de comprimidos atualmente disponíveis para uso, considerando uso do comprimido DFC de rifapentina e isoniazida (HP 300/300) desenvolvido inicialmente para o tratamento da infecção latente por tuberculose.

Quadro 1 - Composição da fase de ataque do esquema 2HPZM/2HPM

Peso (kg)	HP 300/300 mg	P 300 mg	Z 400 mg	Mfx 400 mg
40-49	1 comprimido	3 comprimidos	4 comprimidos	1 comprimido
50-64	1 comprimido	3 comprimidos	4 comprimidos	1 comprimido
≥ 65	1 comprimido	3 comprimidos	5 comprimidos	1 comprimido

HP: comprimido contendo isoniazida 300mg + rifapentina 300mg

P: comprimido contendo rifapentina 300mg

Z: comprimido contendo pirazinamida 400mg

Mfx: comprimido contendo moxifloxacino 400mg

Fonte: Medical Guidelines Medecins sans Frontiers, 2025³¹

Perspectiva do paciente

Entrevistas com pessoas em tratamento para TB reafirmam um desejo por um tratamento mais curto³⁴. Ainda assim, o elevado número de comprimidos, gasto com as medicações e sofrimento psíquico decorrentes do diagnóstico e do tratamento seguem sendo relatados. Esses dados reforçam que para além de um esquema mais breve, é necessária também uma abordagem holística que inclua a qualidade de vida pessoal como componente importante do processo terapêutico³⁵.

Situação no Brasil

No Brasil, todo tratamento para tuberculose é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS)³. O esquema encurtado ainda não foi avaliado pela CONITEC e não está disponível na rede pública. Dessa forma, para a população brasileira o esquema básico (2RHZE/4RH) continua sendo de recomendação e aplicação universal para TB-DS³.

Esquemas terapêuticos encurtados para TBS na população com idade entre 3 meses e 16 anos

Recomendação atual OMS: Em crianças e adolescentes com idade entre 3 meses e 16 anos e quadros de tuberculose não grave, sem evidência ou suspeita de resistência, um esquema de 4 meses (2RHZ(E)/2RH) deve ser utilizado⁴.

TB não grave é definida como: tuberculose ganglionar periférica, tuberculose ganglionar intratorácica sem obstrução de via aérea, tuberculose pleural não complicada ou tuberculose pulmonar paucibacilar, não cavitária, restrita a um lobo dos pulmões, sem padrão miliar. O etambutol deve ser utilizado em cenários de alta prevalência de HIV ou resistência à isoniazida⁴.

Em nota técnica publicada em 2024³⁶, o Ministério da Saúde aderiu a esta recomendação com ajustes para o cenário brasileiro, conforme quadro abaixo:

Quadro 2 - Regime do tratamento da TB Pulmonar segundo a faixa etária e gravidade da doença

Idade e Gravidade da TB	Duração e composição do regime do tratamento	
	Fase intensiva	Fase de manutenção
Bebê com idade ≤3 meses ou peso <4kg		
TB pulmonar de qualquer gravidade	2 RHZ ^a	4 RH ^b
Crianças e adolescentes > de 3 meses a <10 anos		
TB pulmonar não grave	2 RHZ ^a	2 RH ^b
TB pulmonar Grave	2 RHZ ^a	4 RH ^b
Crianças ≥ 10 anos e adolescentes < 16 anos		
TB pulmonar não grave	2 RHZE ^c	2 RH ^d
TB pulmonar Grave	2RHZE ^c	4RH ^d

a - RHZ: comprimido DFC pediátrica: rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg

b - RH: comprimido DFC pediátrica: rifampicina 75mg + isoniazida 50mg

c – RHZE: comprimido DFC adulto: rifampicina 150mg + isoniazida 75mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg

d: comprimido DFC adulto: rifampicina 150mg + isoniazida 75mg

Fonte: Ministério da Saúde, 2024³⁶

Evidências disponíveis

O estudo SHINE³⁷, publicado em 2022, foi o marco para estabelecimento do tratamento encurtado na população pediátrica. No estudo, crianças de países com elevada incidência de TB (Uganda, Zâmbia, África do Sul e Índia) foram avaliados para o esquema de 4 meses (2RHZ(E)/2RH) versus o tratamento padrão de 6 meses (2RHZ(E)/4RH). Foram incluídos pacientes com até 16 anos, peso acima de 3kg e formas

não grave de TB, com baciloscopia negativa em escarro ou aspirado gástrico, sem tratamento prévio de tuberculose e com status HIV definido (positivo ou negativo). A TB não grave foi definida como: TB ganglionar periférica ou TB respiratória (incluindo TB mediastinal não complicada) restrita a um lobo pulmonar, sem cavidades, sem obstrução de via aérea, sem derrame pleural complicado e sem TB miliar.

Foi um estudo de não inferioridade, com randomização estratificada por centro, idade, status HIV e uso de etambutol. No trabalho, utilizaram-se comprimidos de dose fixa pediátrica no tratamento e não houve TDO. O desfecho primário de eficácia foi uma condição desfavorável após 72 semanas, definido como eventos associados à TB (falha de tratamento, necessidade de extensão de tratamento, falência e recorrência), perda de seguimento ou morte por qualquer causa. O tratamento encurtado foi não inferior ao tratamento padrão, sem diferenças em relação aos eventos adversos. Houve boa adesão nos dois grupos (>95%)³⁷.

O estudo também avaliou a custo efetividade do tratamento encurtado. Embora não tenha sido o desfecho principal, os custos em saúde no grupo tratado por 4 meses foram menores que no tratamento padrão em USD 17.34 (valores de 2019)³⁷.

Aplicabilidade

Critérios para indicação

Em relação às características dos indivíduos, são candidatos ao tratamento encurtado crianças com pelo menos 3kg (4kg segundo as diretrizes do Ministério da Saúde) e idade entre 3 meses e 16 anos^{4,36}. Crianças e adolescentes vivendo com HIV também podem receber este esquema, embora deva-se considerar 6 meses de tratamento em casos de imunossupressão significativa, presença de infecções oportunistas ou terapia antirretroviral inadequada. Além disso, esse esquema não é recomendado para crianças gravemente desnutridas ou que tenham realizado tratamento para tuberculose nos últimos dois anos^{4,36}.

É importante definir o caso de TB não grave para utilização do esquema. Enquadram-se casos de tuberculose ganglionar periférica ou intratorácica sem obstrução de via aérea, tuberculose pleural não complicada ou tuberculose pulmonar paucibacilar, não cavitária, restrita a um lobo dos pulmões, sem padrão miliar³⁷. O raio-x de tórax é

fundamental para esta classificação e deve ser interpretado por profissional treinado - o que pode representar uma barreira na ampliação do uso deste esquema⁴.

Formulações disponíveis

Para as crianças até 10 anos é essencial o uso de formulações dispersíveis.⁴ Implementadas a nível global pela UNITAID em 2016³⁸, em 2020 os comprimidos de dose fixa pediátrica foram incorporados no SUS³⁹. Os comprimidos contêm uma combinação de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg (RHZ) para a fase de ataque e rifampicina 75mg + isoniazida 50mg (RH) para a fase de manutenção. Para crianças com 10 anos ou mais, nas quais indica-se o etambutol, podem ser utilizados os comprimidos de DFC para adultos contendo rifampicina 150mg + isoniazida 75mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg (RHZE) na fase de ataque e comprimido contendo rifampicina 150mg + isoniazida 75mg (RH) para a fase de manutenção³⁹.

Vantagem da extensibilidade do esquema

Uma vantagem prática do esquema encurtado pediátrico é que utiliza os mesmos fármacos do esquema padrão de 6 meses⁴⁰. Isso permite a extensão do tratamento por mais 2 meses com as mesmas medicações já em curso, caso necessário — seja por melhora inicial insatisfatória, seja por mudança nas características do paciente ou na evolução da doença —, simplificando a conduta clínica nesses casos⁴⁰.

Conclusão

Os esquemas encurtados para tuberculose sensível representam um avanço terapêutico relevante, com potencial de reduzir o abandono, melhorar desfechos e diminuir custos sistêmicos. No âmbito da população adulta, o esquema 2HPZM/2HPM de quatro meses — sustentado pelo Estudo 31 — é a única alternativa com evidência robusta de não inferioridade em relação ao tratamento padrão de seis meses. Na população pediátrica, o esquema 2RHZ(E)/2RH, validado pelo estudo SHINE, constitui uma opção segura e custo-efetiva para formas não graves da doença.

Apesar das evidências disponíveis, a implementação desses esquemas enfrenta barreiras importantes. Em relação ao tratamento em adultos, o elevado custo e acesso

limitado à rifapentina, ausência de formulações de dose fixa combinada completas, necessidade de avaliação de sensibilidade e exigência de infraestrutura diagnóstica adequada são obstáculos a serem enfrentados para implementação ampla do esquema. O maior desafio no tratamento encurtado pediátrico é a definição adequada de forma não grave da doença, que exige além de avaliação clínica adequada, disponibilidade e interpretação de raio-x de tórax.

No Brasil, o esquema 2HPZM/2HPM para adultos ainda não integra as recomendações do SUS, permanecendo o esquema básico de seis meses como padrão universal para TB-DS. Para a população pediátrica, o Ministério da Saúde já incorporou o esquema de quatro meses para formas não graves.

A superação dessas barreiras exige esforço combinado dos sistemas de saúde, organizações internacionais, indústria farmacêutica e sociedade civil. A disponibilização de formulações em dose fixa combinada e a redução de custos da rifapentina são passos concretos para viabilizar a implementação global do esquema encurtado em adultos. Paralelamente, a equidade no acesso ao tratamento requer uma abordagem integral ao paciente — que considere qualidade de vida e suporte psicossocial —, dimensões que os ensaios clínicos não capturam, mas que são determinantes para o controle efetivo da tuberculose.

A tabela 3 sintetiza os pontos principais discutidos no artigo.

Tabela 3 - Esquemas Encurtados para Tuberculose Sensível: Esquema, Indicações e Limitações

	População Adulta (≥ 12 anos)	População Pediátrica (3 meses – 16 anos)
Esquema terapêutico		
Esquema	2HPZM/2HPM	2RHZ(E)/2RH
Indicações		
Indicações	- Idade ≥ 12 anos - TB pulmonar confirmada microbiologicamente (baciloscopia positiva ou Xpert MTB/RIF com carga média ou alta) - Sensibilidade confirmada ou provável a rifamicinas e quinolonas - Formas extensas de doença pulmonar, incluindo doença cavitária - PVHIV com CD4 > 100 células/mm³ - Peso ≥ 40 kg	- Idade entre 3 meses e 16 anos - Peso ≥ 3 kg (≥ 4 kg pelo MS-BR) - Tuberculose pulmonar não grave: TB ganglionar periférica ou intratorácica sem obstrução de via aérea, TB pleural não complicada ou TB pulmonar paucibacilar não cavitária restrita a um lobo, sem padrão miliar - PVHIV sem imunossupressão significativa e em uso adequado de TARV

Contra indicações	- Formas extrapulmonares (SNC, abdominal, osteoarticular, disseminada) - Gestantes, puérperas e mulheres em amamentação	- TB grave (doença extensa, cavitária, miliar, pleural complicada, com obstrução de via aérea) - Desnutrição grave - Tratamento prévio para TB nos últimos 2 anos
Situação no Brasil	Não disponível no SUS.	Disponível no SUS com DFC pediátrica
Limitações e desafios para implementação		
Diagnóstico	- Necessidade de teste sensibilidade pelo menos à rifamicinas (Xpert MTB/RIF) e, em cenários de alta resistência, às quinolonas	- Necessidade de raio-x de tórax - Subjetividade na definição de TB não grave pode levar à inclusão inadequada de casos graves
Acesso ao medicamento	- Rifapentina com disponibilidade global limitada - Custo elevado	- Comprimidos dispersíveis pediátricos já incorporados ao SUS desde 2020
Adesão e formulações	- Fase de ataque exige 9–15 comprimidos/dia - Formulação DFC com todos os componentes ainda não disponível - Comprimidos de rifapentina 300 mg em expansão (anteriormente disponível apenas em 150 mg)	- Comprimidos dispersíveis facilitam administração em crianças até 10 anos - Mesmas medicações do esquema padrão facilitam extensão do tratamento se necessário

Legenda: TB: tuberculose; PVHIV: pessoas vivendo com HIV; MS-BR: Ministério da Saúde do Brasil; SUS: Sistema Único de Saúde; DFC: dose fixa combinada; TARV: terapia antirretroviral; SNC: sistema nervoso central; H: isoniazida; P: rifapentina; Z: pirazinamida; M: moxifloxacino; R: rifampicina; E: etambutol. (Nota: as letras dos esquemas terapêuticos foram mapeadas conforme a convenção internacional e do MS: H = Isoniazida, R = Rifampicina, Z = Pirazinamida, E = Etambutol, P = Rifapentina, M = Moxifloxacino).



Referências:

1. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Bridging the gap: Securing access to essential TB medicines in the EU and EEA [Internet]. Geneva: MSF; 2025 Jul [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://msfaccess.org/>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 364 p.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025.
5. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravittles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):963-971. doi: 10.1183/13993003.01356-2016.
6. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Sep;4(9):796-806.
7. Alfarisi O, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Dooley KE, Peloquin CA. Rifampin vs. Rifapentine: What is the preferred rifamycin for tuberculosis? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Oct;10(10):1027-1038. doi: 10.1080/17512433.2017.1366311.
8. Savic RM, Weiner M, MacKenzie WR, Dietze R, Wing D, Weiner M, et al. Defining the optimal dose of rifapentine for pulmonary tuberculosis: Exposure-response relations from two phase II clinical trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Aug;102(2):321-331. doi: 10.1002/cpt.634.
9. Pranger AD, van der Werf TS, Kosterink JGW, Alffenaar JWC. The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis in 2019. *Drugs*. 2019 Feb;79(2):161-171. doi: 10.1007/s40265-019-1059-6.
10. Gillespie SH, Billington O. Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Sep;44(3):393-395. doi: 10.1093/jac/44.3.393.
11. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis*. 2003 Jul;3(7):432-442. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00671-6.
12. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1705-1718. doi: 10.1056/NEJMoa2033400.



13. Jindani A. Four-Month High-Dose Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis. *NEJM Evid.* 2023 Sep;2(9):EVIDoa2300054. doi: 10.1056/EVIDoa2300054.
14. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014 Oct 23;371(17):1577-1587. doi: 10.1056/NEJMoa1407426.
15. Metcalfe J, Weir I, Scarsi K, Chauca G, Arevalo J, Atwood S, et al. A 3-month clofazimine–rifapentine-containing regimen for drug-susceptible tuberculosis versus standard of care (Clo-Fast): a randomised, open-label, phase 2c clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2025 Jan;26:46-54. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00612-4.
16. Zheng X, Gui X, Yao L, Ma J, He Y, Lou H, et al. Efficacy and safety of an innovative short-course regimen containing clofazimine for treatment of drug-susceptible tuberculosis: a clinical trial. *Emerg Microbes Infect.* 2023 Dec;12(1):2187247. doi: 10.1080/22221751.2023.2187247.
17. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P, et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 19;(12):CD012918. doi: 10.1002/14651858.CD012918.pub2.
18. Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2023 Mar 9;388(10):873-887. doi: 10.1056/NEJMoa2212181.
19. Paton N, Cousins C, Sari I, Heysell SK, de Jong BC, Imperial M, et al. Efficacy and safety of 8-week regimens for the treatment of rifampicin-susceptible pulmonary tuberculosis (TRUNCATE-TB): a prespecified exploratory analysis of a multi-arm, multi-stage, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2025 Oct;25:1084-1096. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00450-2.
20. Cevik M, Thompson L, Upton C, von Groote-Bidlingmaier F, Simpson L, Burger A, et al. Bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pyrazinamide for drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis treatment: a phase 2c, open-label, multicentre, partially randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2024 Oct;24:1003-1014. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-1.
21. Fekadu G, Tolossa T, Bekele F, Chen X, He Y, Yu J, et al. Impact of all-oral bedaquiline-based shorter regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2025 Apr;10(4):e018220. doi: 10.1136/bmjgh-2024-018220.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 63 p.

23. Maya T, Wilfred A, Lubinza C, Mfaume S, Mafie M, Mtunga D, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/XDR assay for detection of Isoniazid and second-line antituberculosis drugs resistance at central TB reference laboratory in Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2024 Jul 3;24(1):672. doi: 10.1186/s12879-024-09552-8.
24. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações técnicas para laudo e interpretação do teste de hibridização com sonda em linha (Line Probe Assay – LPA) para tuberculose [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [cited 2026 Apr 10]. Available from: <https://www.gov.br/saude/>
26. Singh V. Tuberculosis treatment-shortening. *Drug Discov Today.* 2024 May;29(5):103955. doi: 10.1016/j.drudis.2024.103955.
27. Guglielmetti L, Günther G, Leu C, Cirillo D, Girardi E, Matteelli A, et al. Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component. *Eur Respir J.* 2022 May;59(5):2200388. doi: 10.1183/13993003.00388-2022.
28. World Health Organization. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO Model List of Essential Medicines, 24th list. Geneva: World Health Organization; 2025.
29. Castro KG, Caylà JA. Rifapentine’s long and winding road to European patients. *Enf Emerg.* 2022 Sep;21(3):157-159.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTBI): relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
31. Médecins Sans Frontières. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2025 ed. Geneva: MSF; 2025.
32. Masini T, Kanchar A, Mirzayev F. Wider access to quality-assured rifapentine-based regimens is needed to accelerate tuberculosis prevention and care globally. *Eur Respir J.* 2022 Aug;60(2):2201227. doi: 10.1183/13993003.01227-2022.
33. Feng Z, Miao Y, Zhang L, Wang T, Zhang S, Li J, et al. Optimizing (O) rifapentine-based (RI) regimen and shortening (EN) the treatment of drug-susceptible tuberculosis (T) (ORIENT) using an adaptive seamless design: study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2023 May 10;23(1):300. doi: 10.1186/s12879-023-08261-y.
34. Silva FP, Ramos JP, Barbosa P, Vieira M, Duarte R. Exploring perspectives on the benefits of a tuberculosis short-treatment regimen: a cross-sectional study on

treatment experiences and perceptions. *J Bras Pneumol*. 2025 Apr;51(2):e20240314. doi: 10.31744/einstein_journal/2025ABS0314.

35. Herrera R, Furin J. Is shorter the solution for tuberculosis treatment? *Lancet Infect Dis*. 2025 Oct;25:1056-1057. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00492-7.

36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota Informativa Nº 5/2024-CGTM/DATHI/SVSA/MS. Implementação do tratamento encurtado da tuberculose sensível não grave em crianças e adolescentes (2RHZ(E)/2RH). Brasília: Ministério da Saúde; 2024.

37. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):911-922. doi: 10.1056/NEJMoa2104535.

38. Faust L, Abdi K, Davis K, He C, Mehrotra C, Stibolt E. The Roll-out of Child-friendly Fixed-dose Combination TB Formulations in High-TB-Burden Countries: A Case Study of STEP-TB. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Sep;9(3):210-216. doi: 10.2991/jegh.k.190820.001.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ofício-Circular nº 3/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS. Orientação sobre o uso das doses fixas pediátricas RHZ e RH comprimidos dispersíveis para o tratamento da tuberculose pediátrica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2026 Apr 20]. Available from: <https://www.gov.br/saude/>

40. Esposito S, Fainardi V, Campana BR, Arnesano GG, Principi N. Is Short Therapy an Appropriate Regimen for Children and Young Adolescents with Drug-Susceptible Tuberculosis? *Pharmaceuticals*. 2026 May 15;19(5):721. doi: 10.3390/ph19050721.



MANEJO DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE (TB-DR): A transição para esquemas totalmente orais e o papel dos novos fármacos

Jorge Luiz da Rocha

Médico Pneumologista e Tisiologista

Mestre em Medicina pela UFRJ

Doutorando em Saúde Pública pela ENSP/Fiocruz

Centro de Referência Professor Hélio Fraga/ENSP/Fiocruz

Hospital Estadual Santa Maria/SES RJ

Membro da RedeTB

Membro do Comitê Técnico-Assessor para tuberculose do Ministério da Saúde

Resumo

A tuberculose drogarresistente (TB-DR) constitui importante ameaça à saúde pública global, caracterizada por elevada carga de casos não diagnosticados e não tratados adequadamente. Em 2024, a OMS estimou 390.000 casos novos de resistência à rifampicina, porém apenas 44% foram diagnosticados e 42% iniciaram tratamento, favorecendo a transmissão de cepas resistentes. No Brasil, embora não esteja entre os países de maior carga para TB-DR, observam-se sinais de alerta, como altas taxas de interrupção de tratamento para tuberculose sensível, o subdiagnóstico e reduzido sucesso terapêutico para TB-DR, além de predomínio de resistência primária. Determinantes sociais influenciam fortemente a ocorrência da TB-DR, com impacto econômico significativo nas famílias afetadas.

A resistência pode ser classificada como natural, adquirida ou primária, resultando de mutações genéticas, pressão seletiva por manejo inadequado e transmissão de bacilos resistentes. Mecanismos adicionais, como efluxo de drogas e alterações de alvo, contribuem para multirresistência intrínseca. A TB-DR é categorizada em monorresistente, polirresistente, TB-RR, TB-MDR, pré-XDR e XDR, com crescente complexidade terapêutica.

O tratamento da tuberculose requer esquemas com alta atividade bactericida e esterilizante, sendo a rifampicina o principal fármaco de primeira linha. A resistência a este medicamento implica uso de regimes mais longos, mais caros, potencialmente mais tóxicos e de menor eficácia. Avanços recentes incluem esquemas totalmente orais e de curta duração, como o BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida), recomendado no Brasil desde dezembro de 2024.

A organização da rede assistencial no Brasil prevê manejo conforme a complexidade, com encaminhamento de pessoas com TB-DR a centros especializados. O enfrentamento da TB-DR depende de diagnóstico oportuno, adesão ao tratamento e estratégias intersetoriais voltadas à mitigação de vulnerabilidades sociais.

Palavras-chave: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Bedaquilina; Pretomanida; Linezolida; Esquemas de tratamento



Abstract

Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) constitutes a major global public health threat, characterized by a high burden of undiagnosed and inadequately treated cases. In 2024, the WHO estimated 390,000 new cases of rifampicin resistance; however, only 44% were diagnosed and 42% initiated treatment, facilitating the transmission of resistant strains. In Brazil, although it is not among the countries with the highest DR-TB burden, warning signs are observed, such as high rates of treatment interruption for drug-susceptible tuberculosis, underdiagnosis, and reduced treatment success for DR-TB, in addition to a predominance of primary resistance. Social determinants strongly influence the occurrence of DR-TB, with significant economic impact on affected families.

Resistance can be classified as natural, acquired, or primary, resulting from genetic mutations, selective pressure due to inadequate management, and transmission of resistant bacilli. Additional mechanisms, such as drug efflux and target modification, contribute to intrinsic multidrug resistance. DR-TB is categorized as monoresistant, polyresistant, RR-TB, MDR-TB, pre-XDR, and XDR, with increasing therapeutic complexity.

Tuberculosis treatment requires regimens with high bactericidal and sterilizing activity, with rifampicin being the main first-line drug. Resistance to this medication implies the use of longer, more expensive, potentially more toxic, and less effective regimens. Recent advances include fully oral and shorter regimens, such as BPaL (bedaquiline, pretomanid, and linezolid), recommended in Brazil since December 2024.

The organization of the healthcare network in Brazil foresees management according to case complexity, with referral of people with DR-TB to specialized centers. Addressing DR-TB depends on timely diagnosis, treatment adherence, and intersectoral strategies aimed at mitigating social vulnerabilities.

Keywords: Drug-resistant tuberculosis; Bedaquiline; Pretomanid; Linezolid; Treatment regimens

O problema da tuberculose drogarresistente (TB-DR)

A tuberculose drogarresistente é um dos principais desafios para o controle da doença e uma ameaça à saúde pública.¹

No mundo, em 2024, o número de casos estimados de pessoas com TB resistente à Rifampicina (3,2% dos casos sem tratamento prévio e 16% dos casos com tratamentos anteriores) foi 390.000. O desafio e consequente ameaça que se apresenta historicamente é que somente 172.732 casos foram diagnosticados e 164.545 pessoas iniciaram tratamento para as formas resistentes à rifampicina, ou seja, 44% dos casos estimados foram diagnosticados e 42 % foram notificados para tratamento. Isso significa que pessoas com tuberculose ativa com resistência à rifampicina não estão sendo

diagnosticadas e não estão sendo tratadas ou recebendo tratamento equivocado, favorecendo a propagação de bacilos resistentes na sociedade. Dos casos que iniciaram tratamento para TB-DR, 71% foram encerrados por cura ou tratamento completo (sucesso terapêutico), mostrando um avanço nesse indicador, provavelmente influenciado pela disseminação do uso de esquemas de curta duração.¹

O Brasil não figura na relação de países de mais alta carga de TB-DR no mundo. Entretanto, sinais de alerta são emitidos pelos seguintes fatos:²

- Taxa de interrupção de tratamento para tuberculose: 16,5% (2024);
- Número de casos novos estimados de TB resistente à Rifampicina + multirresistência: aproximadamente 3.000 casos/ano (1,5% dos casos novos de TB + 8% dos casos com retratamento). Casos novos de TB-RR/MDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da TB (SITETB): 1.145. Aproximadamente 62% dos casos estimados não iniciaram tratamento (2025);
- Dos que iniciaram o tratamento, 54,2% encerraram por sucesso terapêutico; 28,7% encerraram por interrupção de tratamento;
- 58% de todos os casos de TB-DR notificados no SITETB em 2025 foram classificados como resistência primária (sem tratamento anterior para TB).

Chama a nossa atenção para a propagação de bacilos resistentes na sociedade, pelo descontrole que evidenciamos acima.

Como a TB é uma doença com forte determinação social, os mais vulnerabilizados, em todas as dimensões, são os mais sujeitos a contraírem a doença, na sua forma resistente. Cerca de 70% das famílias de pessoas com TB-DR são afetadas pelos custos catastróficos da doença (comprometimento de mais de 20% da renda anual), devido à incapacidade para o trabalho, despesas com transporte e alimentação.²

O estado do Rio de Janeiro, historicamente, notifica 25% dos casos de TB-DR do Brasil (o 1º da lista, de forma sustentada).³

Tipos de resistência bacilar

No processo natural de multiplicação bacilar, podem acontecer mutações genéticas que irão conferir aos bacilos a capacidade de se tornarem resistentes a um determinado fármaco, dependendo do local dessa mutação. Esse tipo de resistência é

denominada “resistência natural”. Esse fenômeno ocorre com mais frequência na cavidade pulmonar, onde existem condições favoráveis para a multiplicação geométrica dos bacilos.⁴

Se houver um manejo inadequado do tratamento (composição do esquema inadequada, irregularidade da tomada dos medicamentos, interrupções frequentes e definitivas) pode ocorrer a pressão seletiva de fármacos, mantendo vivas subpopulações naturalmente resistentes, configurando a “resistência adquirida”.⁴

Pessoas com TB-DR transmitem bacilos resistentes para seus contatos. Caso adoeçam, e em comprovando a resistência pelos testes diagnósticos, essa forma é denominada “resistência primária”.⁴

Além dos mecanismos acima descritos, o bacilo desenvolveu outros que permitem neutralizar a ação de antibióticos. Esses mecanismos de resistência intrínseca conferem um alto nível de resistência a medicamentos, o que não só limita o uso de antibióticos existentes, como também dificulta o desenvolvimento de novos fármacos. Os mecanismos a seguir contribuem para a multirresistência intrínseca geral do *M. tuberculosis* e de micobactérias patogênicas relacionadas: alterações de alvo (modificação da estrutura dos alvos, reduzindo a ligação dos antibióticos); mimetismo de alvo (configuração semelhante à dupla hélice do DNA, atraindo as fluoroquinolonas); modificação de fármacos (alterações químicas como a acetilação); degradação de fármacos (por meio de hidrolases); efluxo de drogas (por meio de bombas de efluxo por meio de proteínas transportadoras especializadas); estresse oxidativo (mecanismos que alteram o estado redox celular); tolerância fenotípica (redução das atividades metabólicas, diminuindo a necessidade celular da proteína alvo).⁵

Ao pensarmos na população de bacilos responsáveis pelo adoecimento de uma pessoa, acometendo os pulmões e/ou outros órgãos, precisamos lembrar que essa população é heterogênea, ou seja, há subpopulações que irão se adaptar mais facilmente ao meio, seja ele favorável ou desfavorável, e que acionarão mecanismos de defesa para a sua conservação. Isso é fundamental para estabelecermos um raciocínio estratégico para um manejo farmacológico racional no sentido da eliminação do agente causador da doença, colaborando para a cura da pessoa com tuberculose.

Classificação dos padrões de resistência

A tuberculose drogarresistente (TB-DR) é atualmente classificada da seguinte forma, considerando a importância e a correspondente indicação de esquemas alternativos, que podem ser padronizados ou individualizados, de acordo com cada caso:⁶

- Monorresistência: resistência a somente um fármaco antituberculose. As monorresistências que são objeto de vigilância são à rifampicina ou à isoniazida;
- Polirresistência: resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à combinação rifampicina + isoniazida;
- Resistência à rifampicina (TB-RR): resistência à rifampicina identificada exclusivamente pelo teste rápido molecular para a TB (TRM-TB), sem outras resistências conhecidas por outros métodos diagnósticos;
- Multirresistência (TB-MDR): resistência a pelo menos rifampicina + isoniazida;
- Pré-resistência extensiva (Pré-XDR): resistência à rifampicina, com ou sem resistência à isoniazida, acrescida à resistência à uma fluoroquinolona (levofloxacino ou moxifloxacino);
- Resistência extensiva (TB-XDR): resistência à rifampicina, com ou sem resistência à isoniazida, acrescida à resistência à uma fluoroquinolona (levofloxacino ou moxifloxacino), associada à resistência à bedaquila e/ou Linezolida.

A rifampicina, descoberta em 1963 e incorporada nos esquemas de tratamento no Brasil no final da década de 70, continua sendo o fármaco mais eficaz para o tratamento da tuberculose. A resistência bacilar a esse fármaco compromete sobremaneira a eficácia do tratamento, requerendo esquemas alternativos, com medicamentos considerados de segunda linha, mais caros, mais longos, com potencial de toxicidade mais elevado, levando a desfechos menos favoráveis. O monitoramento longitudinal da resistência à rifampicina é crucial para avaliar a eficácia do esquema de primeira linha, o Esquema Básico (2RHZE/4RH), recomendado pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial da Saúde.³



Organização da rede assistencial para a TB

O Sistema de Tratamento para a tuberculose no Brasil está organizado da seguinte forma para o manejo medicamentoso:⁴

- Atenção Primária à Saúde: pessoas com TB sensível (sem resistência identificada pelos métodos recomendados), que utilizarão o Esquema Básico;
- Referência secundária: pessoas em tratamento com Esquema Básico que apresentam reações adversas e/ou comorbidades que requeiram esquemas especiais;
- Referência terciária: pessoas com TB-DR.

Quando houver a identificação de resistência(s) bacilar(es), as pessoas com TB devem ser referenciadas às unidades especializadas (referências terciárias), para a continuidade do cuidado, que deve ser compartilhado com a Clínica da Família ou outra unidade de Atenção Primária do território de residência. Ressaltamos a importância da notificação de todos os casos de TB (sensível ou resistente) no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), pois a tuberculose é uma doença de notificação compulsória para o Brasil. Nas unidades de referência terciária, esses casos também devem ser notificados no SITETB, sendo devidamente encerrados no SINAN por “TBDR”.⁴

Se o diagnóstico da tuberculose for feito na rede privada, a pessoa com a doença deve ser encaminhada ao sistema público, mais próximo de sua residência, inicialmente a Atenção Primária, que irá notificar ao SINAN e iniciar o tratamento. Em sendo um caso de TB-DR, a pessoa será referenciada a uma unidade especializada correspondente ao seu local de residência.

Cada estado tem seus fluxos de referência estabelecidos, organizados pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Nesse sistema, todas as pessoas, com TB sensível ou resistente, recebem os medicamentos de forma gratuita, pelo Sistema Único de Saúde.

Atualmente, assim é a configuração da rede de referências terciárias para tuberculose no estado do Rio de Janeiro:⁷

- 1- **Centro de Referência Professor Hélio Fraga/ENSP/Fiocruz:** Região Metropolitana I: Rio de Janeiro (AP 2.1, 4.0, 5.1, 5.2, 5.3) e Baixada Fluminense, exceto Duque de Caxias; Região Serrana (Petrópolis; Teresópolis e Guapimirim);



Região Centro Sul Fluminense; Região do Médio Paraíba; e Região Baía de Ilha Grande.

- 2- **Ambulatório de Tisiologia do Instituto Nacional de Infectologia (INI)/Fiocruz:** Região Metropolitana I: Rio de Janeiro (AP 3.1 (Maré e Manguinhos), 3.2 e 3.3).
- 3- **Ambulatório de Tisiologia Newton Bethlem (Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ):** Região Metropolitana I: Rio de Janeiro (AP 1.0, 2.2 e 3.1 (Exceto Maré e Manguinhos); e Duque de Caxias).
- 4- **Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras (SES RJ):** Região Metropolitana I: Magé; Região Metropolitana II; Região Serrana; Região Baixada Litorânea; Região Norte Fluminense; e Região Noroeste Fluminense.

Outros locais de referência para o tratamento da TB-DR no RJ:

- Sanatório Penal (Bangu): pessoas privadas de liberdade;
- Hospitais Estaduais Especializados: Santa Maria (Jacarepaguá) e Ary Parreiras (Niterói);
- Hospital Municipal Raphael de Paula Souza (Curicica);
- Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG-UFRJ) e Hospital Municipal Raphael de Paula Souza: ambulatórios de referência em TB/TB-DR pediátrica

Histórico de enfrentamento da TB-DR no Brasil

A partir do início da era medicamentosa do tratamento da tuberculose (década de 40), que o fenômeno da resistência bacilar foi evidenciado. Pessoas com evolução para a cronicidade, falidos aos esquemas padronizados eram cuidados pelas unidades de referência estaduais (hospitalares e ambulatoriais).

O primeiro esquema de tratamento padronizado no Brasil para tuberculose multirresistente, por um estudo clínico multicêntrico, validou o seguinte esquema de terapêutico: Amicacina, Etambutol, Ofloxacino, Clofazimina e Terizidona, com 18 meses de duração.⁸

Ao longo dos anos, esse esquema passou por algumas adaptações, de acordo com a disponibilidade de novos fármacos, baseados nas melhores evidências, recomendados pelo Ministério da Saúde, sob orientação da Organização Mundial da Saúde e pela experiência brasileira.

Podemos chamar de primeiro marco do tratamento da TB-DR no Brasil, esse primeiro esquema padronizado.

O segundo marco ocorreu em 2023, com a aquisição da Bedaquilina, que substituiu a Amicacina (injetável) no esquema de TB-RR/MDR, tornando o esquema totalmente oral, mas mantendo o tempo longo de tratamento (18 meses); composto por: Bedaquilina (6 primeiros meses), Levofloxacino, Linezolida e Terizidona.⁹

Com a descoberta de mais fármacos novos, ensaios clínicos foram conduzidos pela comunidade científica internacional e nacional, de forma multicêntrica, cujos resultados serviram de evidências para a Organização Mundial da Saúde recomendar novos esquemas padronizados. Os estudos mais destacados foram: NixTB (comprovou a eficácia do Esquema BPaL, porém com altas taxas de reações adversas relacionadas à Linezolida, na dose de 1.200 mg/dia)¹⁰; ZeNix (a eficácia do Esquema BPaL foi mantida, com dose de Linezolida de 600 mg/dia, com melhor tolerabilidade¹¹; e TB PRACTECAL (comprovou maior eficácia do Esquema BPaL com Moxifloxacino – BPaLM)¹².

O terceiro marco aconteceu em dezembro de 2024, com a disponibilização da Pretomanida, na composição do Esquema BPaL (Bedaquilina, Pretomanida e Linezolida), com seis meses de duração, para pessoas com TB-RR, TB-MDR e TB pré-XDR. O Esquema BPaLM não está indicado para TB pré-XDR, devido à resistência às fluoroquinolonas.

A eficácia e tolerabilidade de ambos os esquemas BPaL e BPaLM foram comprovadas e são os esquemas preconizados pela OMS, seguidos também pelo Ministério da Saúde. Entretanto, somente o BPaL inicialmente foi indicado, atendendo ao necessário planejamento de aquisição de um quantitativo maior de Moxifloxacino para que esteja disponível, sem causar interrupções do seu fornecimento tanto para as pessoas que usam o Esquema BPaLM quanto para outros esquemas individualizados, cujo seu uso seja imprescindível. Tão logo essa questão seja resolvida, uma nova Nota Informativa será emitida, com ampla divulgação.



Princípios básicos para o tratamento da TB e TB-DR

Para a composição de esquemas de tratamento para a tuberculose, seja sensível ou resistente, os princípios básicos devem ser seguidos, para garantir a sua eficácia. Esses esquemas devem conter fármacos, cuja combinação garanta o poder bactericida e esterilizante. A potência dessa combinação permite a redução do tempo de tratamento, após a comprovação científica.⁴

Potência bactericida: é a capacidade de matar a maior quantidade de bacilos, o mais rapidamente possível. Essa velocidade é identificada pelo tempo de conversão da cultura de escarro, considerado o “padrão ouro”. Entretanto, a baciloscopia de acompanhamento negativa é a forma mais simples e oportuna para a inferência da conversão bacteriológica.

Por essa ação bactericida do esquema, espera-se a rápida melhora clínica, redução das chances de óbito, diminuição da capacidade infectante e redução da possibilidade de seleção de bacilos resistentes.

São exemplos de fármacos com potência bactericida: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Levofloxacino (Lfx), Moxifloxacino (Mfx), Linezolida (Lzd), Bedaquilina (Bdq), Delamanida (Dlm), Pretomanida (Pa), Carbapenêmicos (Mpn), Amicacina (Am), Estreptomicina (S) e Etionamida (Et).

Potência esterilizante: é a capacidade de eliminar todas as populações de bacilos presentes no indivíduo, nos seus diversos estados metabólicos: nas cavidades pulmonares (multiplicação geométrica); nos granulomas (crescimento intermitente); no interior de células (crescimento lento ou latência).

Por essa ação espera-se que não ocorra recidiva da doença.

São exemplos de fármacos com potência esterilizante: Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Moxifloxacino (Mfx), Levofloxacino (Lfx), Linezolida (Lzd), Bedaquilina (Bdq), Delamanida (Dlm), Pretomanida (Pa), Clofazimina (Cfz), e Carbapenêmicos (Mpn)

Outros fármacos utilizados em esquemas padronizados e individualizados são considerados acompanhantes, pela sua ação bacteriostática, importante ação protetora



para os medicamentos efetivos: Etambutol (E), Terizidona (Trd) e PAS (ácido paraminossalicílico).

Todos os fármacos citados acima fazem parte do atual arsenal terapêutico para o tratamento da TB e TB-DR, adquiridos e disponibilizados pelo Ministério da Saúde, distribuídos gratuitamente pelo SUS, com exceção dos Carbapenâmicos, que são viabilizados localmente.

Esquema BPaL

O documento mais atual para o manejo clínico da TB-DR no Brasil é a Nota Informativa Nº 1/2025 – CGTM.DATHI/SVSA/MS, que dispõe sobre a atualização das recomendações de tratamento da tuberculose drogarresistente com a disponibilização da Pretomanida.^{6, 13}

Tabela 1 - Esquema para TB-RR, TB-MDR e TB Pré-XDR: composição e posologia

Medicamento	Posologia
Bedaquilina 100mg	400mg uma vez ao dia durante 2 semanas seguidos de 200mg três vezes na semana OU 200mg por dia durante 8 semanas seguidos de 100mg ao dia
Pretomanida 200mg	200mg uma vez ao dia
Linezolida 600mg	600mg uma vez ao dia

Fonte: Nota Informativa Nº 1/2025 – CGTM/DATHI/SVSA/MS

Indicações do BPaL:

- Pessoas com TB-RR, MDR ou Pré-XDR;
- Forma pulmonar ou extrapulmonar, exceto no Sistema nervoso Central, Osteoarticular ou disseminada;
- Adultos ou adolescentes (maiores de 14 anos);
- Coinfectados pelo HIV ou não.

Contraindicações:

- Gestantes e lactantes

- Pessoas com histórico de uso prévio dos componentes do esquema por tempo superior a 30 dias, exceto se um novo teste de sensibilidade não mostrar resistências aos componentes do esquema

Utilizar com cautela em pessoas com doenças cardíacas (QT maior que 450 ms, bradiarritmias, cardiomiopatia).

Ainda não há experiência comprovada de segurança da Pretomanida em menores de 14 anos, gestantes e lactantes. Por isso, seu uso não está indicado nesses grupos.

O monitoramento do tratamento deve ser feito mensalmente, considerando a evolução clínica, a adesão ao tratamento, a ocorrência de reações adversas, sendo recomendado a realização de exames complementares: 1- basal: exames bacteriológicos, hemograma completo, função hepática, enzimas pancreáticas, glicose, função renal, eletrólitos, anti-HIV, eletrocardiograma e radiografia de tórax; e 2- mensais: hemograma completo, função hepática, enzimas pancreáticas, eletrólitos, eletrocardiograma e exames bacteriológicos (baciloscopia e cultura).

Principais reações adversas sérias aos fármacos do Esquema BPaL:

- Bedaquilina: prolongamento do intervalo QT (ECG), bradiarritmias, distúrbios eletrolíticos, hepatotoxicidade, pancreatite, hiperuricemia
- Pretomanida: alterações gastrointestinais, cefaleia, alterações cutâneas
- Linezolida: mielossupressão, neuropatia periférica e óptica, acidose láctica, pancreatite

Se o Esquema BPaL não for indicado, pelas razões acima, esquemas de longa duração ou individualizados deverão ser utilizados.

Exemplos de esquemas padronizados de longa duração (18 meses):

- para TB-RR/MDR: 6 Bdq Lfx Lzd Trd / 12 Lfx Lzd Trd
- para Pré-XDR: 6 Bdq Cfz Lzd Trd Am₃ / 12 Cfz Lzd Trd

Nota: O número que aparece antes de cada fase do tratamento indica os meses de duração. Quando houver um número após a sigla do medicamento (subscrito), significa a frequência semanal do seu uso. Quando não há esse número subscrito após a sigla dos medicamentos, significa uso diário.

Para a composição de esquemas individualizados para TB-DR, incluindo casos de TB-XDR, utilizar a classificação de fármacos indicada pela OMS e Ministério da Saúde:

Tabela 2 - Classificação dos medicamentos de segunda linha para o tratamento da tuberculose drogarresistente de acordo com os grupos de priorização terapêutica.

Grupos	Medicamentos
Grupo A	Levofloxacino / Moxifloxacino
	Bedaquilina
	Linezolida
Grupo B	Clofazimina
	Terizidona
Grupo C	Etambutol
	Delamanida
	Pirazinamida
	Carbapenêmicos
	Amicacina / Estreptomicina
	Etionamida
	PAS

Legenda: PAS: ácido *para*-aminosalicílico

Recomendações para a composição de esquemas individualizados:

- usar sempre que possível, todos os medicamentos do Grupo A e pelo menos um do Grupo B;
- quando não for possível usar todos os medicamentos dos Grupos A e B, usar os medicamentos do Grupo C;
- usar pelo menos quatro fármacos na fase intensiva (seis meses) e três na fase de manutenção (doze meses);
- não utilizar medicamentos com comprovada resistência por qualquer teste disponível, nem os que foram utilizados em esquemas falidos;
- atenção para a possibilidade de resistências cruzadas entre fármacos: Isoniazida com Etionamida; levofloxacino com Moxifloxacino; Amicacina com Estreptomicina; Bedaquilina com Clofazimina; Delamanida com Pretomanida.

Todos os casos de TB-DR devem ser notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) para a gestão de casos (processo de se inicia na notificação, acompanhamento até o encerramento), gestão de medicamentos (solicitação, dispensação e controle de estoque) e vigilância.¹⁴



Todos os casos passam por um processo de validação, ou seja, verificação da coerência entre as características do caso e o esquema prescrito. Essa atividade é realizada por um grupo de especialistas, coordenado pela CGTM/MS.

Conclusão

A complexidade dos mecanismos de resistência e a heterogeneidade bacilar exigem abordagens terapêuticas robustas, baseadas em combinações farmacológicas eficazes em esquemas padronizados ou individualizados. Os avanços recentes, como esquemas totalmente orais e de curta duração, nos levam à expectativa de melhora dos indicadores clínicos. Nesse cenário, o fortalecimento da vigilância, a ampliação do diagnóstico oportuno, a garantia de adesão ao tratamento e a organização eficiente da rede assistencial são fundamentais. Adicionalmente, políticas públicas que enfrentem as desigualdades sociais são essenciais para reduzir a incidência e o impacto da TB-DR. Assim, o controle efetivo da doença depende de estratégias integradas, sustentadas por evidências científicas e centradas no cuidado integral à pessoa afetada.



Referências:

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico: Tuberculose 2026. Brasília: Ministério da Saúde; 2026. Número Especial.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico: Tuberculose drogarresistente 2023. Brasília: Ministério da Saúde; 2025. Número Especial.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
5. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. Arch Toxicol. 2016 Jul;90(7):1585-1604. doi: 10.1007/s00204-016-1727-6.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Informativa Nº 1/2025. Brasília: Ministério da Saúde; 2025.
7. Gerência de Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro. Comunicação da Gerência de Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro [comunicação pessoal]. Dez 2023.
8. Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FF, Motta R, Ide Netto J, Cardoso N, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. J Pneumol. 1999 Apr;25(2):70-77.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Informativa Nº 9/2023. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
10. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al; Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
11. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):810-823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
12. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al; TB-PRACTECAL team. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant

tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2024 Feb;12(2):117-128. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00389-2.

13. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.

14. Bartholomay P, Pinheiro RS, Pelissari DM, Arakaki-Sanchez D, Dockhorn F, Rocha JL, et al. Special Tuberculosis Treatment Information System (SITE-TB) in Brazil: background, description and perspectives. *Epidemiol Serv Saude.* 2019 Jun 27;28(2):e2018158. doi: 10.5123/S1679-49742019000200002.



INFECÇÃO LATENTE PELO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* (ILTb): Novos paradigmas de rastreio, indicação de profilaxia em populações especiais e esquemas encurtados

Alicia Sales Carneiro

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ e do Hospital Copa D'or.

Resumo

A infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb) é um estado de resposta imune persistente sem evidência de doença ativa e que afeta um quarto da população mundial¹⁻³. No Brasil, em 2025, registraram-se 84.368 novos casos de tuberculose (TB), com incidência de 39,5/100 mil habitantes, mantendo o país como prioridade global para a OMS^{4,5}. Este artigo revisa os paradigmas de rastreio, detalhando as técnicas do PPD e do IGRA e a estratificação de risco em usuários de terapias avançadas, em que inibidores de TNF- α e JAKi apresentam os maiores riscos de reativação^{6,7}. São discutidos os perfis de segurança dos esquemas encurtados, notadamente o 3HP, que atingiu 81,7% de preferência no Brasil em 2025 devido à alta adesão^{3,4}.

Abstract

Latent tuberculosis infection (LTBI) is a state of persistent immune response without evidence of active disease, affecting one-quarter of the global population[1,2,3]. In Brazil, in 2025, 84,368 new cases of tuberculosis (TB) were reported, with an incidence of 39.5/100,000 inhabitants, keeping the country as a global priority for the WHO[4,5]. This article reviews screening paradigms, detailing PST and IGRA techniques, and risk stratification in advanced therapy users, where TNF- α inhibitors and JAKi pose the highest risks of reactivation[1,6,7]. The safety profiles of shortened regimens are discussed, notably 3HP, which reached 81.7% preference in Brazil in 2025 due to high adherence[3,4]. This article reviews new paradigms in the management of LTBI, integrating recent epidemiological data from Brazil.

Palavras-chave: Infecção Latente por Tuberculose; Teste de Tuberculina; Ensaio de Liberação de Interferon-Gama; Terapêutica; Imunossupressão.

Abstract

Latent tuberculosis infection (LTBI) is a state of persistent immune response without evidence of active disease, affecting one-quarter of the global population¹⁻³. In Brazil, in 2025, 84,368 new cases of tuberculosis (TB) were reported, with an incidence of 39.5/100,000 inhabitants, keeping the country as a global priority for the WHO^{4,5}. This article reviews screening paradigms, detailing TST and IGRA techniques, and risk stratification in advanced therapy users, where TNF- α inhibitors and JAKi pose the highest risks of reactivation^{1,6,7}. The safety profiles of shortened regimens are discussed, notably 3HP, which reached 81.7% preference in Brazil in 2025 due to high adherence^{3,4}.



This article reviews new paradigms in the management of LTBI, integrating recent epidemiological data from Brazil.

Keywords: Latent Tuberculosis Infection; Tuberculin Test; Interferon-gamma Release Assays; Therapeutics; Immunosuppression.

Introdução

A tuberculose permanece como uma das principais causas de morbimortalidade infecciosa global, com cerca de 10,7 milhões de casos estimados em 2024¹. No Brasil, em 2025, foram registrados 84.368 casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 39,5 casos por 100 mil habitantes, além de mais de 6 mil óbitos anuais². A infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTBI) é definida como um estado de resposta imune persistente a antígenos do bacilo sem evidências de doença ativa¹. Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas estejam infectadas de forma latente, das quais 5% a 10% progredirão para a forma ativa ao longo da vida¹. A identificação e o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) nessas pessoas são fundamentais para reduzir o reservatório da doença¹. A terceira fase do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose (2026-2030) propõe uma abordagem baseada em priorização, integração e inovação para acelerar a eliminação da TB¹.

Imunopatogênese e o Espectro da Infecção: Novos Conceitos

Transmissão e a Barreira Genética Inicial

A infecção inicia-se com a inalação de núcleos de Wells aerossolizados (<5–10µm) que atingem os alvéolos pulmonares³. Curiosamente, entre 50% e 70% das pessoas expostas apresentam testes imunológicos negativos, sugerindo que a proteção contra a infecção inicial pode estar sob controle genético do hospedeiro, embora a falsonegatividade dos testes não possa ser excluída como fator contribuinte^{3, 8}.



O Espectro Dinâmico: Além da Binariedade

A visão clássica da ILTB como um estado estático foi substituída por um espectro contínuo de infecção^{3,9}. Este espectro inclui a ILTB estrita, com resposta imune persistente sem replicação bacteriana ativa, anormalidades radiológicas ou sintomas; a tuberculose incipiente, com presença de bacilos viáveis e replicação metabólica, mas sem sintomas; a tuberculose subclínica, com anormalidades radiológicas ou microbiológicas, assintomáticos, indivíduos nesta fase podem ser contagiosos através de aerossóis; e a tuberculose ativa, doença clinicamente manifesta com sintomas sistêmicos (febre, perda de peso) e respiratórios³.

Mecanismos de Evasão e a Arquitetura do Granuloma

O granuloma é a unidade funcional da resposta imune, onde o hospedeiro tenta isolar o bacilo através de uma barreira de macrófagos e linfócitos⁶. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é o mediador essencial para a formação e integridade estrutural desta barreira, promovendo a ativação de macrófagos e a coesão das células T no foco infeccioso^{5,10}. A desestruturação do granuloma é o mecanismo primário de reativação em pacientes imunossuprimidos^{5,16}.

Além disso, o *M. tuberculosis* desenvolveu estratégias sofisticadas para sobreviver dentro dos macrófagos alveolares manipulando a autofagia celular¹¹. Proteínas específicas da família PE_PGRS, como a PE_PGRS47, inibem a autofagia ao interferir no complexo ULK1 e na proteína Rab1A do hospedeiro, impedindo a fusão autofagossomo-lisossomo e permitindo a sobrevivência bacilar intracelular¹¹.

Métodos Diagnósticos: Detalhes Técnicos e Inovações

PPD (Prova Tuberculínica / Teste de Mantoux)

O PPD avalia a resposta de hipersensibilidade tardia in vivo. No Brasil, utiliza-se a técnica de Mantoux com o derivado PPD RT-23 (2 UT), inoculado intradermicamente na face anterior do antebraço esquerdo⁵. A leitura deve ser feita entre 48 e 72 horas, medindo-se apenas o diâmetro da endureção⁵. O PPD tem como limitações a baixa especificidade em indivíduos vacinados com BCG ou infectados por micobactérias não



tuberculosas (MNT) e resultados falso-negativos ocorrem em imunossuprimidos, desnutridos e idosos⁵.

Efeito Booster: Recomenda-se um segundo teste em 1 a 3 semanas se o primeiro for negativo em profissionais de saúde ou contatos para detectar reativação da memória imunológica e evitar falsas conversões futuras¹⁰.

IGRA (*Interferon-Gamma Release Assay*)

O IGRA é um teste laboratorial *in vitro* (ELISA ou ELISPOT) que quantifica o IFN- γ liberado por células T após estímulo com antígenos específicos (ESAT-6 e CFP-10) ausentes na vacina BCG^{12,13}. Tem como vantagem a alta especificidade (>95%) e exige apenas uma visita do paciente¹². Embora o custo unitário seja superior, o IGRA demonstra ser economicamente vantajoso em populações vacinadas com BCG ao reduzir tratamentos preventivos desnecessários¹².

Inteligência Artificial e Transcriptômica

A fronteira diagnóstica agora inclui o uso de *machine learning* para analisar assinaturas transcriptômicas do hospedeiro¹⁴. Modelos baseados em genes como GBP1, IFITM3 e P2RY14 conseguem diferenciar a ILTB da TB ativa e prever o risco de progressão com alta precisão¹⁴. Adicionalmente, biomarcadores como a proteína IP-10 (CXCL10) mostram-se promissores para diagnosticar a infecção em crianças e imunossuprimidos¹⁴.

Estratificação de Risco em Terapias Avançadas

O manejo da ILTB em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) exige a discriminação precisa do risco associado a cada classe terapêutica.

Alto Risco: Anti-TNF- α e Inibidores de JAK

- **Anti-TNF- α** (*Infliximabe, Adalimumabe, Certolizumabe, Golimumabe*): O risco de reativação é de 2 a 30 vezes superior à população geral⁶⁷. Anticorpos monoclonais (*Infliximabe/Adalimumabe*) apresentam risco 3 a 4 vezes maior que o *Etanercept* (proteína de fusão) por causarem lise celular direta e desestruturação completa do granuloma⁶.

- **Inibidores da Janus Quinase (JAKi - Tofacitinibe, Baricitinibe):** Drogas como o *Tofacitinibe* apresentam risco elevado similar aos anti-TNF, pois bloqueiam a sinalização de citocinas críticas como o IFN- γ ^{7, 15, 16}. O rastreo anual é imperativo para esses pacientes^{6, 17}.

Médio e Baixo Risco

- **Inibidores de IL-6 (*Tocilizumabe*):** Apresentam risco intermediário, menor que os anti-TNF^{6, 17}.
- **Inibidores de IL-17 (*Secukinumabe*) e IL-12/23 (*Ustekinumabe*):** Mantêm riscos baixos, comparáveis à população geral⁶.
- **Rituximabe (*Anti-CD20*):** Considerado o biológico de menor risco, pois atua especificamente em células B, preservando a função das células T que controlam o bacilo^{6, 7}.

Imunossupressores Convencionais (csDMARDs)

- **Corticosteroides:** Doses maiores que 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês são um preditor independente e significativo de reativação^{4, 10, 18}.
- **Metotrexato (MTX):** Confere um risco discretamente aumentado isoladamente, mas sua importância reside no efeito sinérgico de potencialização do risco quando associado a biológicos¹⁹.
- **Leflunomida:** Dados observacionais limitados sugerem risco de reativação de TB; contudo, a evidência disponível é de baixa qualidade metodológica e insuficiente para estabelecer comparações formais de magnitude de risco com o MTX. Recomenda-se rastreo de ILTB antes do início e avaliação individualizada do risco¹⁰.
- **Ciclofosfamida:** Imunossupressor potente associado a infecções oportunistas e reativação viral, como a Hepatite B⁶.



Tratamento Preventivo da Tuberculose (TPT) e Manejo Clínico

Esquemas Terapêuticos Prioritários no Brasil

O Brasil prioriza esquemas baseados em rifamicinas devido à maior adesão e segurança^{4,5}.

- **Esquema 3HP** (*Rifapentina + Isoniazida semanal por 3 meses*): Atualmente é o regime preferencial, representando 81,7% dos inícios de TPT no Brasil em 2025. Apresenta taxas de conclusão superiores a 80%^{3,4,16}. Tem como efeitos adversos: síndrome de hipersensibilidade (febre, calafrios, mialgia), intolerância gastrointestinal e hepatotoxicidade ocasional¹⁶.
- **Esquema 4R** (*Rifampicina diária por 4 meses*): Indicado para portadores de hepatopatias, indivíduos com mais de 50 anos ou em casos de intolerância à isoniazida⁴. Tem como efeitos colaterais a coloração alaranjada de fluidos corporais (universal e benigna) e prurido⁴.
- **Esquema 6H ou 9H** (*Isoniazida diária por 6 a 9 meses*): Esquema tradicional com vasta experiência clínica, mas com maior taxa de abandono (19,5%)^{3,10}. Tem como efeitos adversos: hepatotoxicidade grave e neuropatia periférica⁴. A neuropatia deve ser prevenida com suplementação universal de piridoxina (Vitamina B6) na dose de 50 mg/dia⁴.

O Papel do Farmacêutico e Descentralização do Cuidado

Um avanço normativo consolidado pela Nota Informativa nº 15/2024 autoriza o farmacêutico a solicitar testes diagnósticos (IGRA, PPD e Raios X) e realizar a prescrição farmacêutica do TPT em casos de ILTB diagnosticada⁴. Este profissional atua na avaliação da farmacoterapia e monitoramento mensal da adesão e toxicidade, sendo essencial para a sustentabilidade da estratégia *End TB*⁴.

Populações Vulneráveis e Determinantes Sociais

No Brasil, o risco de adoecimento é amplificado por vulnerabilidades estruturais:



- **Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV):** Risco 23 vezes superior; a coinfeção atingiu 14% dos novos casos em 2025. O início do TPT não deve ser postergado em casos de imunossupressão severa ($CD4 < 350$)^{2, 20}.
- **População Privada de Liberdade:** Risco 24 vezes maior².
- **Pessoas em Situação de Rua:** Risco 54 vezes maior, apresentando as piores taxas de interrupção (41,9%)².

Conclusão

O manejo da ILTB no Brasil atravessa um momento de transformação tecnológica. A expansão do IGRA e a consolidação do esquema 3HP são pilares fundamentais para interromper a cadeia de transmissão^{3,4}. O rastreo sistemático em usuários de imunobiológicos (especialmente anti-TNF e JAKi) e o fortalecimento do papel clínico do farmacêutico são imperativos para a segurança do paciente. Para atingir a meta de eliminação até 2030, o Brasil deve assegurar a sustentabilidade financeira do programa e enfrentar os determinantes sociais — pobreza e desnutrição — que continuam a alimentar a epidemia^{3,4}.



Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: WHO; 2025.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Boletim Epidemiológico – Tuberculose 2026. Brasília: MS; 2026.
3. Trajman A, Campbell JR, Kunor T, Ruslami R, Amanullah F, Behr MA, et al. Tuberculosis. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10482):850-866.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Nota Informativa nº 15/2024-CGTM/DATHI/SVSA/MS. Brasília: MS; 2024.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: MS; 2019.
6. Jha DK, Sharma V, Singh H, Kumar R, Mandavdhare HS, Sharma A, et al. Assessment and management for latent tuberculosis before advanced therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2025;24(2):103758.
7. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dekkers J, Taylor PC, McInnes IB, Emery P, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):742-753.
8. Sundaram K, Prabhu V. Functional analysis of distinct factors linked to the development of latent to active tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2026;16:1666138.
9. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2127-2135.
10. Chiu YM, Horner D, Wang WC, Lang T, Tsai Y, Lin CY, et al. Impacts of biologics and JAK inhibitors on TB reactivation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jan;16(1):9-22.
11. Saini NK, Baena-Agnelli C, Woo J, Saini A, Singh S, Mahapatra G, et al. Suppression of autophagy and antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis PE_PGRS47. *Nat Microbiol*. 2016 Sep;1(9):16133.
12. Ontario Health. IGRA testing for latent TB infection: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2024;24(11):1-182.
13. Utegenova A, Smith J, Brown A, Williams O, Taylor R, Martinez C, et al. Early Mycobacterial Antigens in the Immunodiagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Pathogens*. 2026;15(1):181.



14. Starshinova AA, Malkova AM, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Glushkova A, Yablonskiy PK, et al. Detection for New Biomarkers of Tuberculosis Infection Activity Using Machine Learning. *Diseases*. 2026;14(2):66.
15. Scrivo R, Valesini G, Spinelli FR, Di Franco M, Iannuccelli C, Priori R, et al. Are interferon-gamma release assays reliable to detect tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis treated with Janus kinase inhibitors? *PLOS ONE*. 2022 Sep 15;17(9):e0275329.
16. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2155-2166.
17. Foppiano Palacios C, Davidson L, Miller R, Green J, Harris S, Clark T, et al. Is yearly interferon gamma release assay latent tuberculosis infection screening warranted among patients with rheumatological diseases? *PLOS ONE*. 2024 Jul 18;19(7):e0306337.
18. Anton C, Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior JLR, Capone D, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20190023.
19. Evangelatos G, Iliopoulos A, Katsimbri P, Boumpas D, Vassilopoulos D. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1-21.
20. Maciel ELN, Reis-Santos B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. *Rev Panam Salud Publica*. 2015 Jul;38(1):28-34.

A SÍNDROME DA DOENÇA PÓS-TUBERCULOSE: fisiopatologia, avaliação funcional, manejo das complicações pulmonares e extrapulmonares

Ana Paula Orlandi Ghizzoni

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil

Carolina Xavier Lemos

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Leni Antonio Sá

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Denise Rossato Silva

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil
Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

Resumo

A tuberculose (TB) continua sendo um grave problema de saúde pública, mas o aumento global de sobreviventes curados trouxe o reconhecimento de uma proporção substancial de indivíduos com sequelas crônicas, caracterizando a doença pós-TB. Esta revisão aborda os mecanismos fisiopatológicos da reestruturação e injúria tecidual mediadas pela resposta imune, além de propor um roteiro para avaliação clínico-funcional multimodal (espirometria, pletismografia, DLCO, TC6M e TCPE) e por imagem. Discute-se o manejo terapêutico atual focado em broncodilatadores de longa ação, macrolídeos, manejo de infecções fúngicas, profilaxia vacinal e programas estruturados de reabilitação pulmonar. Por fim, detalha-se o impacto e a abordagem das complicações extrapulmonares, com ênfase nas sequelas cardiovasculares e neurológicas graves de longo prazo.

Palavras-chave: Tuberculose; Sequelas de Longo Prazo; Testes de Função Pulmonar; Reabilitação Pulmonar; Doenças Cardiovasculares; Neurotuberculose.

Abstract

Tuberculosis (TB) remains a major public health challenge, but the global rise in cured survivors has unveiled a substantial proportion of individuals with chronic sequelae, defining post-TB disease. This review addresses the pathophysiological mechanisms of tissue remodeling and injury mediated by the host immune response, and proposes a

framework for multimodal clinical-functional evaluation (spirometry, plethysmography, DLCO, 6MWT, and CPET) and imaging. Current therapeutic management focusing on long-acting bronchodilators, macrolides, management of fungal complications, vaccine prophylaxis, and structured pulmonary rehabilitation programs is discussed. Finally, the impact and approach to extrapulmonary complications are detailed, emphasizing severe long-term cardiovascular and neurological sequelae.

Keywords: Tuberculosis; Long-Term Adverse Effects; Respiratory Function Tests; Pulmonary Rehabilitation; Cardiovascular Diseases; Meningitis, Tuberculosis.

Introdução

A tuberculose (TB) é um importante problema de saúde pública no mundo, particularmente em países de baixa e média renda. Nos últimos 20 anos, o número de indivíduos tratados com sucesso para TB aumentou substancialmente, com uma estimativa de 155 milhões de sobreviventes de TB em 2020. No entanto, uma proporção substancial de pessoas consideradas curadas (ou com tratamento de TB concluído) apresenta tosse residual, fraqueza, dispneia, distúrbios ventilatórios obstrutivos e/ou restritivos, dificuldades em subir escadas ou gerir atividades do dia-a-dia ou laborais, que afetam a sua qualidade de vida e aumentam o risco de morte. Vários estudos indicam que até 50% dos pacientes com TB relatam problemas de saúde consistentes com doença pulmonar pós-TB após a conclusão do tratamento¹.

As sequelas da TB podem surgir da própria doença ou como consequência do tratamento, manifestando-se como complicações estruturais, funcionais ou infecciosas, ou morbidades psicossociais². Embora as sequelas da TB possam ocorrer durante a doença ativa ou o tratamento, elas também podem se manifestar após a conclusão do tratamento e a cura bacteriológica³. Pesquisas mostram um risco crescente de desenvolvimento de doença pulmonar pós-TB com níveis mais elevados de resistência aos medicamentos⁴, um padrão que pode refletir a toxicidade crescente dos regimes de tratamento ou atrasos na obtenção de uma resposta clínica com um regime apropriado.

Fisiopatologia da Doença Pulmonar Pós-Tuberculose

Apesar do crescente reconhecimento da doença pulmonar pós-TB, há poucas evidências dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no seu desenvolvimento. Sabe-

se que ocorre inflamação crônica persistente, destruição da matriz tecidual, fibrose e danos à arquitetura pulmonar, levando a distúrbios ventilatórios obstrutivos e restritivos⁵⁻⁷.

A interação entre o *Mycobacterium tuberculosis* e a resposta imune do hospedeiro pode levar à remodelação pulmonar patológica, culminando na doença pulmonar pós-tuberculose. A resposta imune excessiva do hospedeiro causa danos ao parênquima pulmonar, levando à formação de cavidades, fibrose e espessamento pleural^{8,9}. A formação de tecido cicatricial ocorre devido a processos anormais de cicatrização de feridas associada à inflamação sustentada e extensa necrose tecidual, causando lesões irreversíveis^{7,10}.

Avaliação Funcional da Doença Pulmonar Pós-Tuberculose

É fundamental que todo paciente seja avaliado para identificar a doença pulmonar pós-tuberculose durante ou após o tratamento da TB. Recomenda-se que as seguintes avaliações sejam realizadas, considerando-se sempre a disponibilidade local: anamnese e exame físico; exames de imagem do tórax; testes de função pulmonar; gasometria arterial e/ou oximetria de pulso; teste cardiopulmonar de exercício; e avaliação de qualidade de vida¹¹⁻¹⁶.

Clinicamente, pacientes com doença pulmonar pós-TB podem apresentar um amplo espectro de sinais e sintomas, variando de assintomáticos até a incapacidade grave. Em geral, a prevalência de sintomas como tosse crônica e dispneia é alta¹⁷. O exame físico desses pacientes deve envolver avaliação de frequência cardíaca e respiratória e do índice de massa corporal¹¹.

Radiologicamente, a doença pulmonar pós-TB se apresenta mais comumente com os seguintes padrões: cavitação, bronquiectasia e fibrose¹⁰. Tanto a radiografia de tórax quanto a tomografia computadorizada de tórax podem ser utilizadas na avaliação de sequelas radiológicas da TB. Entretanto, embora a tomografia seja mais sensível na identificação de alterações estruturais, ela tem custos mais elevados e não está amplamente disponível em todos os locais¹⁸. Por fim, visto que imagens radiológicas anormais podem ser encontradas em pacientes assintomáticos e sem alterações funcionais, a imagem pulmonar não deve ser usada isoladamente para definição de doença

pulmonar pós-TB¹⁰.

Com relação à função pulmonar, os testes sugeridos incluem espirometria, pletismografia, capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono (DLCO) e teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Na espirometria de pacientes com doença pulmonar pós-TB, tanto a obstrução ao fluxo aéreo quanto a restrição podem ocorrer; não há consenso sobre qual distúrbio é o mais prevalente¹⁹. A pletismografia é importante para confirmar padrões funcionais restritivos ou mistos. A DLCO permite uma melhor avaliação da função pulmonar, além de correlacionar-se com testes cardiopulmonares. Importante destacar que a DLCO pode estar reduzida mesmo em pacientes com espirometria normal^{20,21}. Por fim, o TC6M também é usado em pacientes com doença pulmonar pós-TB, sendo muito útil na avaliação de limitações funcionais²².

A análise de gases sanguíneos arteriais, ou mesmo a medição da saturação de oxigênio por oximetria de pulso, está indicada em pacientes com incapacidade clínica, funcional e/ou radiológica grave²³. Já o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) nem sempre está disponível, mas é considerado o padrão-ouro para avaliação da função cardiorrespiratória²⁴. Finalmente, questionários de qualidade de vida devem ser utilizados para avaliação e acompanhamento de pacientes com doença pulmonar pós-TB, como o Questionário Respiratório de St. George e o Questionário de qualidade de vida SF36/SF12^{11,16}.

Manejo das Complicações Pulmonares

Atualmente, não existem diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da doença pulmonar pós-TB. Entretanto, existem algumas evidências para uso de tratamento inalatório e oral, reabilitação pulmonar e vacinação²³.

Agonistas beta-adrenérgicos de longa duração e antagonistas muscarínicos de longa duração podem resultar em melhora da função pulmonar e da dispneia em pacientes com doença pulmonar pós-TB^{11,18}. Já os corticosteroides inalatórios devem ser evitados, pelo risco de aumentar a frequência de exacerbações e o risco de doenças micobacterianas^{25,26}, a não ser que o paciente tenha asma concomitante¹⁸. Ainda, o uso de macrolídeos é recomendado para pacientes com bronquiectasias e pelo menos duas exacerbações por ano, devendo ser utilizado por um período mínimo de 6 a 12 meses²⁷.

Com relação às exacerbações de origem infecciosa ou não, a recomendação é de que a abordagem clínica seja a mesma aplicada para bronquiectasia não associada à fibrose cística²⁷. Complicações fúngicas também são frequentes na doença pulmonar pós-TB, como bola fúngica (aspergiloma) e aspergilose pulmonar crônica^{12/28}. Aspergilomas assintomáticos podem ter conduta expectante, mas aqueles que se apresentam com episódios de hemoptise podem necessitar de tratamento cirúrgico. Já para a aspergilose pulmonar crônica, a terapia de primeira linha recomendada requer antifúngicos como o itraconazol na dose de 400 mg/dia ou o voriconazol na dose de 400 mg/dia, por pelo menos 6 meses²⁹.

Para a prevenção de complicações infecciosas, vacinas contra influenza, pneumococo e COVID-19 devem ser recomendadas para pacientes com doença pulmonar pós-TB. Além disso, existem algumas vacinas recomendadas para a população em geral (ou faixas etárias específicas) das quais os pacientes com doença pulmonar pós-TB provavelmente se beneficiarão, como tétano, difteria, sarampo, coqueluche e herpes-zoster³⁰.

Todo paciente com achados clínicos, funcionais e/ou radiológicos compatíveis com doença pulmonar pós-TB deve ser avaliado para reabilitação pulmonar (RP)¹⁶. São consideradas indicações de RP: pacientes com função pulmonar comprometida (obstrução ou restrição do fluxo aéreo ou anormalidades mistas e resposta a broncodilatadores e/ou capacidade de difusão de monóxido de carbono prejudicada)³¹; gasometria arterial anormal com $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ e/ou $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ e/ou dessaturação noturna e induzida por exercício; capacidade de exercício prejudicada; sintomas respiratórios persistentes (tosse, dispneia, expectoração, sibilos, fadiga, dor torácica); tosse ineficaz e/ou secreções brônquicas difíceis de eliminar; pelo menos 1 hospitalização ou 2 exacerbações nos últimos 12 meses; comorbidades como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, bronquiectasia, hipertensão pulmonar e/ou necessidade de cirurgia, e qualidade de vida prejudicada²³.

O programa de RP pode incluir os seguintes componentes: Exercício aeróbico/Treinamento de resistência; Treinamento de força: Membros superiores e inferiores; Treinamento da musculatura inspiratória; Técnicas de desobstrução das vias aéreas; Oxigenoterapia de longa duração; Ventilação mecânica não invasiva noturna de longa duração; Suporte nutricional; Suporte psicológico¹⁶.



Complicações Extrapulmonares

As complicações extrapulmonares mais associadas com sequelas de longo prazo são as complicações cardiovasculares e neurológicas, que serão abordadas a seguir.

Manejo das Complicações Cardiovasculares

O envolvimento multissistêmico da TB pode impactar o sistema cardiovascular de várias formas. A pericardite tuberculosa é a forma mais comum de complicação cardiovascular, podendo evoluir com derrame pericárdico e tamponamento cardíaco. Outras complicações como doença arterial coronariana, arritmias, miocardite e aortite são raras, necessitando alto índice de suspeita³².

As complicações cardiovasculares da tuberculose têm alta taxa de morbidade e mortalidade, especialmente a pericardite constritiva crônica. A pericardite constritiva é uma sequela da pericardite tuberculosa, que pode acometer até 30-60% das pessoas, mesmo com o tratamento adequado com medicamentos anti-TB e corticosteroides³³⁻³⁵. No manejo dos pacientes com pericardite constritiva sintomática persistente, a pericardiectomia deve ser considerada^{33,36,37}.

Manejo das complicações neurológicas

A tuberculose do sistema nervoso central (SNC) ou neurotuberculose é a forma mais grave e letal da doença, com alta taxa de mortalidade e de sequelas graves. Cerca de um terço dos sobreviventes de TB do SNC sofre sequelas neurológicas permanentes, como déficits motores, cognitivos e psiquiátricos, distúrbio de controle muscular (espasticidade) e alterações visuais e auditivas³⁸.

Estratégias de manejo padronizadas para as sequelas neurológicas ainda não foram desenvolvidas, mas existem algumas evidências de condutas eficazes em alguns casos. No manejo de déficits motores, espasmos, espasticidade, contraturas e encurtamento de tendões, o envolvimento precoce de fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais é fundamental¹³. Algumas medicações orais podem reduzir espasticidade, como baclofeno,





gabapentina e tizanidina³⁹. Injeções de toxina botulínica ou liberação cirúrgica de tendões podem ser consideradas nos casos mais graves de espasticidade⁴⁰.

Disfunção sensorial pode levar à dificuldade para caminhar, risco de quedas e desequilíbrio. Nesse sentido, o paciente deve ser educado com relação ao elevado risco de quedas e encaminhado para reabilitação sempre que possível. Alguns pacientes podem desenvolver epilepsia como sequela neurológica da TB e necessitar de tratamento antiepiléptico a longo prazo¹³.

Disfagia pós-TB levando à ingestão alimentar inadequada e eventualmente desnutrição, pode ser manejada com colocação de sonda nasogástrica ou gastrostomia¹³. Disfunção neurogênica intestinal, que cursa com dor abdominal, incontinência fecal e constipação, deve ser manejada com aumento de atividade física, ingestão adequada de água e fibras na dieta, e uso de medicações quando necessário. Em casos extremos, colostomia ou ileostomia podem ser considerados¹³. Já o manejo da disfunção neurogênica da bexiga é realizado de acordo com a causa: falha no armazenamento de urina (exercícios do assoalho pélvico e uso de medicações anticolinérgicas, como oxibutinina) ou falha no esvaziamento vesical (cateterização, manobra de Valsalva, e uso de medicações como doxazosina)¹³.

Em pacientes com diagnóstico de deficiência visual pós-TB, o manejo é realizado de acordo com a natureza da disfunção. Fixação excêntrica e uso de auxílios visuais para ampliar o texto podem ajudar nos casos de defeitos de campo visual central. Já no caso de pacientes com defeitos de campo visual concêntrico ou periférico, o treinamento de mobilidade e uso de bengalas são as melhores opções terapêuticas⁴¹. Pacientes com dificuldade auditiva pós-tratamento da TB beneficiam-se de aparelhos auditivos ou implantes cocleares, conforme avaliação audiológica¹³.

Conclusão

A síndrome pós-tuberculose representa um desafio clínico. Conforme evidenciado, os danos estruturais e funcionais pulmonares decorrem de processos inflamatórios crônicos e de cicatrização anômala gerados pela interação entre o patógeno e a resposta imune do hospedeiro. Diante do amplo espectro de manifestações, que englobam limitações ventilatórias obstrutivas e restritivas, complicações fúngicas,



exacerbações infecciosas e graves sequelas extrapulmonares cardiovasculares e neurológicas, torna-se imperativo implementar uma avaliação funcional e radiológica sistemática e precoce. Embora ainda faltem diretrizes terapêuticas padronizadas, estratégias integradas envolvendo o uso racional de broncodilatadores de longa ação, antibioticoterapia profilática com macrolídeos, manejo antifúngico, imunização abrangente e programas multidisciplinares de reabilitação pulmonar e física mostram-se fundamentais para mitigar a incapacidade, melhorar a capacidade funcional e restituir a qualidade de vida dessa vasta população de sobreviventes.

Referências

1. Pontali E, Silva DR, Marx FM, Caminero JA, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Breathing Back Better! A State of the Art on the Benefits of Functional Evaluation and Rehabilitation of Post-Tuberculosis and Post-COVID Lungs. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(11):754–63.
2. Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: The need to look beyond treatment Outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):761–2.
3. Khan R, Malik NI, Razaque A. Imaging of pulmonary post-tuberculosis sequelae. *Pakistan J Med Sci*. 2020;36(1):S75–82.
4. Akalu TY, Clements ACA, Wolde HF, Alene KA. Prevalence of long-term physical sequelae among patients treated with multi-drug and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2023;57:101861.
5. Auld SC, Barczak AK, Bishai W, Coussens AK, Dewi IMW, Mitini-Nkhoma SC, et al. Pathogenesis of Post-Tuberculosis Lung Disease Defining Knowledge Gaps and Research Priorities at the Second International Post-Tuberculosis Symposium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(8):979–93.
6. Ofori-anyinam B, Nyiro B, Salgame P. The C3HeB/FeJ model for pre-clinical advances. 2026;94(3):1–24.
7. Yadav S, Rawal G. Understanding the Spectrum and Management of Post-Tuberculosis Lung Disease: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(6):e62444.
8. Krug S, Parveen S, Bishai WR. Host-Directed Therapies: Modulating Inflammation to Treat Tuberculosis. *Front Immunol*. 2021;12:660916.
9. Dekkers BGJ, Kerstjens HAM, Breisnes HW, Leeming DJ, Anthony RM, Frijlink HW, et al. Azithromycin as Host-Directed Therapy for Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Pilot Trial. *J Infect Dis*. 2025;231(5):e891.
10. Singh S, Allwood BW, Chiyaka TL, Kleyhans L, Naidoo CC, Moodley S, et al. Immunologic and imaging signatures in post tuberculosis lung disease. *Tuberculosis (Edinb)*. 2022;136:102238.
11. Allwood BW, Van Der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):820–8.
12. Allwood BW, Stolbrink M, Baines N, Louw E, Wademan DT, Lupton-Smith A, et al. Persistent chronic respiratory symptoms despite TB cure is poorly correlated with lung function. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(4):262–70.
13. Nightingale R, Carlin F, Meghji J, McMullen K, Evans D, van der Zalm MM, et

- al. Post-TB health and wellbeing. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(4):248–83.
14. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131(6):1817–24.
15. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: From epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170077.
16. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):797–813.
17. Nightingale R, Chinoko B, Lesosky M, Rylance SJ, Mnesa B, Banda NPK, et al. Respiratory symptoms and lung function in patients treated for pulmonary tuberculosis in Malawi: a prospective cohort study. *Thorax*. 2022;77(11):1131–9.
18. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161181.
19. Amaral AFS, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1104–12.
20. Gupta MB, Bagri S, Garg A, Singh DK, Choudhary P, Sahni S. Pulmonary function in cured pulmonary tuberculosis cases. *Indian J Tuberc*. 2022;69(4):535–8.
21. Curry BD, van't Wout E, Maasdorp E, Nortje A, Irusen EM, Maree D, et al. Correlation between lung function tests and peak oxygen consumption in post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(3):259–67.
22. Latif S, Sharyar M, Shafee I, Ali J, Mannan A, Deedar S, et al. Six Minute Walk Test in People with Tuberculosis Sequelae. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010;21(3):5–11.
23. Silva DR, Santos AP, Visca D, Bombarda S, Dalcolmo MMP, Galvão T, et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of post-tuberculosis lung disease. *J Bras Pneumol*. 2024;49(6):e20230235.
24. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77.
25. Martínez-García MÁ, Oscullo G, García-Ortega A, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Inhaled Corticosteroids in Adults with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis: From Bench to Bedside. A Narrative Review. *Drugs*. 2022;82(14):1453–68.
26. Venkitakrishnan R, Ramachandran D, Augustine J, Cleetus M. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis—How bad is the risk? *Indian J Tuberc*. 2022;69(2):128–30.

27. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, de Figueiredo MRF, Gomes M, de Freitas CG, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20190122.
28. Bongomin F. Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: An emerging public health concern. *PLoS Pathog.* 2020;16(8):e1008742.
29. Bongomin F, Harris C, Hayes G, Kosmidis C, Denning DW. Twelve-month clinical outcomes of 206 patients with chronic pulmonary aspergillosis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0193732.
30. Nasiri MJ, et al. Vaccination in post-tuberculosis lung disease management: a review of the evidence. *Pulmonology.* 2023;29(5):412–421.
31. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948–68.
32. Adefuye MA, Manjunatha N, Ganduri V, Rajasekaran K, Duraiyarasan S, Adefuye BO. Tuberculosis and Cardiovascular Complications: An Overview. *Cureus.* 2022;14(8):e28343.
33. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation.* 2005;112(23):3608–16.
34. Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis: ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(4):724–8.
35. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J.* 1953;27(4):144–148.
36. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart.* 2018;104(9):725–31.
37. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921–64.
38. Stadelman AM, Ellis J, Samuels THA, Mutengesa E, Dobbin J, Ssebambulidde K, et al. Treatment Outcomes in Adult Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(8):ofaa328.
39. Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, Marsden J, Stevenson VL. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(4):459–63.
40. Santamato A, Cinone N, Panza F, Letizia S, Santoro L, Lozupone M, et al. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Lower Limb Spasticity after Stroke.



Drugs. 2019;79(2):143–60.

41. Trauzettel-Klosinski S. Current methods of visual rehabilitation. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(51–52):871–878.





A EMERGÊNCIA DAS MICOBACTERIOSES NÃO-TUBERCULOSAS (MNT): panorama epidemiológico, fatores de risco e critérios diagnósticos

Walter Costa

Médico pneumologista do Hospital Pedro Ernesto, UERJ, atuação área de Tisiologia- Médico pneumologista, coordenador do Ambulatório de Referência em Tuberculose Drogas Resistente e doenças por Micobactéria não Tuberculose (MNT) do Instituto Estadual de Doenças de Tórax Ari Parreiras, SES RJ.

Resumo

As Micobacterioses Não-Tuberculosas (MNT) constituem um grupo heterogêneo de infecções causadas por micobactérias ambientais, cuja relevância clínica tem aumentado de forma significativa nas últimas décadas. Este capítulo tem como objetivo apresentar uma análise abrangente acerca do panorama epidemiológico, dos fatores de risco e dos critérios diagnósticos associados às MNT, com ênfase nas manifestações pulmonares. Observa-se crescimento global da incidência, particularmente em países de média e alta renda, fenômeno relacionado ao envelhecimento populacional, ao aumento das doenças pulmonares crônicas e à ampliação do uso de terapias imunossupressoras. As MNT são adquiridas predominantemente por exposição ambiental, não havendo, em geral, transmissão interpessoal sustentada. Entre os principais fatores de risco, destacam-se imunossupressão, bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar e histórico prévio de tuberculose. O diagnóstico permanece desafiador, exigindo integração de critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos, conforme diretrizes internacionais. Ressalta-se a necessidade de diferenciação entre colonização e doença ativa, a fim de evitar intervenções terapêuticas desnecessárias. A identificação da espécie é fundamental para definição do tratamento, que é prolongado e frequentemente associado a efeitos adversos. Conclui-se que as MNT configuram importante problema emergente em saúde pública, demandando maior vigilância epidemiológica e capacitação profissional.

Palavras-chave: micobactérias não-tuberculosas; epidemiologia; diagnóstico; pneumologia; infecção pulmonar.

Abstract

Non-Tuberculous Mycobacteria (NTM) infections comprise a heterogeneous group of diseases caused by environmental mycobacteria, whose clinical relevance has significantly increased in recent decades. This chapter aims to provide a comprehensive analysis of the epidemiological scenario, risk factors, and diagnostic criteria associated with NTM, with emphasis on pulmonary manifestations. A global increase in incidence has been observed, particularly in middle- and high-income countries, associated with population aging, increased prevalence of chronic lung diseases, and expanded use of immunosuppressive therapies. NTM infections are mainly acquired through environmental exposure, with no sustained person-to-person transmission in most cases.



Major risk factors include immunosuppression, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and prior tuberculosis. Diagnosis remains challenging and requires integration of clinical, radiological, and microbiological criteria according to international guidelines. Distinguishing colonization from active disease is essential to avoid unnecessary treatment. Species identification is crucial for therapeutic decision-making, as treatment is prolonged and often associated with adverse effects. NTM infections represent an emerging public health concern, requiring improved epidemiological surveillance and professional training.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria; epidemiology; diagnosis; pulmonology; lung infection.

Introdução

As micobacterioses não-tuberculosas (MNT) englobam um conjunto diversificado de infecções causadas por espécies do gênero *Mycobacterium*, distintas do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e de *Mycobacterium leprae*. As MNT encontram-se distribuídas no meio ambiente e apresentam patogenicidade variável, ao contrário das espécies que compõem o Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) e *Mycobacterium leprae*, que são qualificadas como estritamente patogênicas e que raramente são encontradas no meio ambiente. Durante muito tempo, as MNT foram negligenciadas na rotina de diagnóstico laboratorial, sendo consideradas contaminantes, no entanto, atualmente, sabe-se da importância das MNT como causa de doenças em humanos, principalmente em pessoas imunocomprometidas. As espécies de MNT têm sido isoladas de diversas fontes ambientais (águas, solos, poeiras e materiais vegetais) e/ou de animais. Há espécies que são encontradas na própria microbiota epidérmica e dos tratos respiratório e gástrico-intestinal dos seres humanos. Devido a essa diversidade de ambientes naturais em que vivem, existe uma significativa diferença na incidência de espécies, dependendo da localização geográfica.

Nas últimas décadas, tem-se observado aumento expressivo na incidência doença causada pelas MNT, fenômeno atribuído tanto ao aprimoramento das técnicas diagnósticas quanto às transformações no perfil demográfico e epidemiológico da população. Nesse contexto, destaca-se o envelhecimento populacional, a maior prevalência de doenças crônicas e o uso crescente de terapias imunossupressoras. Também é importante salientar que, nos últimos anos, aumentou a conscientização dos profissionais da área médica sobre essas doenças. A ausência de notificação compulsória

em diversos países contribui para a subestimação da magnitude do problema, dificultando a elaboração de políticas públicas direcionadas.

Elas não são de notificação obrigatória na maioria dos países, inclusive no Brasil, exceto quando ocorrem após procedimentos invasivos (procedimentos cirúrgicos e estéticos).

A partir da implantação do Sistema de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), em 2013, iniciou-se a notificação de casos de doença por MNT, para os quais foram disponibilizados medicamentos pelo Ministério da Saúde. Estão notificados no SITE-TB apenas os casos de MNT com diagnóstico diferencial da TB em tratamento medicamentoso, não incluindo os casos de doença ocasionada por procedimentos cirúrgicos e estéticos.

Panorama epidemiológico

A epidemiologia das MNT apresenta variações regionais significativas, tanto em relação à incidência quanto à distribuição das espécies. Estudos apontam tendência de crescimento global, com maior incidência em países desenvolvidos. As MNT podem ser saprófitas, comensais e simbiotes em solo e fontes de água, esgoto e poeira, água doce e salgada, compartilhando esses habitats com humanos e animais. Podem estar presentes em redes de distribuição de água, encanamentos e sistemas de água de hospitais, centros de hemodiálise, centros cirúrgicos e consultórios dentários, criando possíveis fontes de contaminação e doença em humanos.

A hidrofobicidade das micobactérias facilita a formação de aerossóis, o que leva à exposição recorrente às MNT durante atos simples como beber água, nadar ou banhar-se. Essa hidrofobicidade também está associada à capacidade de formar biofilmes, contribuindo para a sua permanência em determinados ambientes e a resistência a desinfetantes e antimicrobianos. Falhas em procedimentos de esterilização possibilitam sua presença em soluções de uso médico, instrumentais e equipamentos. Antes do início da epidemia de aids, doenças causadas por MNT eram principalmente pulmonares, ou restritas a linfonodos ou pele. Tal quadro foi alterado com a emergência dessa epidemia. Em diferentes países o decréscimo da prevalência de TB acompanhou um aumento proporcional nas infecções causadas por MNT. O crescimento da prevalência de doença

pulmonar por MNT deve-se à combinação de vários fatores: o real aumento da doença, os novos métodos de detecção e identificação e a ampliação da investigação diagnóstica.

No Brasil, as doenças causadas por MNT podem ser consideradas doenças emergentes, a exemplo do que ocorre em vários países do mundo, como Canadá e Estados Unidos.

Classificação das micobactérias não-tuberculosa

As MNT dividem-se em dois grupos, de acordo com a velocidade de crescimento: micobactérias de crescimento rápido (MCR), que formam colônias em meio sólido em até sete dias, e micobactérias de crescimento lento (MCL), que demoram mais de sete dias para formar colônias em meio sólido. Essa divisão entre MCR e MCL tem respaldo em árvores filogenéticas construídas a partir da análise de sequências de diferentes genes. Existe uma relação entre padrões clínicos de doença e os grupos MCR e MCL. Além disso, os dois grupos diferem em relação à suscetibilidade a antimicrobianos. As MNT também podem ser classificadas, quanto à sua capacidade de produzir pigmentos, em fotocromógenas, quando produzem pigmentos apenas na presença de luz, escotocromógenas, que produzem pigmentos tanto na presença como na ausência de luz, e acromógenas, que não produzem pigmentos. A classificação de Runyon, criada em 1959 leva em consideração a velocidade de crescimento das micobactérias associada à capacidade de produzir pigmentos.

Figura 1 – Classificação das Micobactérias Não Tuberculosas (MNT)

Tipo de Classificação	Categoria	Características de Crescimento	Principais Espécies
TIPO I	Fotocromógenas	Crescimento lento (> 7 dias). Produzem pigmento amarelo/alaranjado apenas quando expostas à luz .	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. simiae</i> .
TIPO II	Escotocromógenas	Crescimento lento (> 7 dias). Produzem pigmento independente da luz (no escuro ou claro).	<i>M. szulgai</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. goodii</i> .
TIPO III	Não-cromógenas	Crescimento lento (> 7 dias). Não produzem pigmento ou apresentam cor pálida/bege.	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> (MAC), <i>M. ulcerans</i> , <i>M. xenopi</i> .
TIPO IV	Crescimento Rápido	Crescimento rápido (< 7 dias em meios de cultura sólidos). Geralmente não pigmentadas.	<i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> .

Adaptado de: Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas no Brasil

A taxonomia da família *Mycobacteriaceae* tem sofrido frequentes atualizações, com a inclusão/exclusão ou a reordenação de gêneros e espécies. Em 2018, uma alteração foi proposta por Gupta et al. foi validada em julho de 2018 em uma publicação do International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology . Os autores propuseram a divisão do gênero *Mycobacterium* em cinco gêneros diferentes a saber: ***Mycobacterium*** que são as 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*; ***Mycolicibacterium***, espécies do clado *Fortuitum-Vaccae*, que inclui a maioria das espécies de crescimento rápido; ***Mycolicibacter***, espécies do clado *Terrae*, que inclui as espécies do Complexo *terrae*; ***Mycolicibacillus***, espécies do clado *Triviale*, que inclui as espécies *trivialis*, *koreensis* e *parakoreensis*; e ***Mycobacteroides***, espécies do clado *Abscessus-Chelonae*, que inclui as espécies do Complexo *chelonae-abscessos*.

Fatores de risco

O desenvolvimento da doença por MNT resulta da interação entre fatores ambientais e características do hospedeiro. Entre os fatores de risco que favorecem o adoecimento, estão a presença de lesão estrutural pulmonar e/ou a presença de imunodeficiência. Entre as lesões estruturais pulmonares, incluem-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), as bronquiectasias, as pneumoconioses, as doenças pós TB e a fibrose cística, entre outras mais raras. No que se refere a alterações da imunidade, destaca-se a presença da infecção pelo HIV e as alterações da resposta imune do hospedeiro, como o comprometimento da ação de interferon e interleucina ,com destaque para o uso crescente de imunobiológicos. Pela apresentação clínica ser por vezes semelhante à da TB pulmonar e a baciloscopia não diferenciar as espécies de micobactérias, é possível que muitos casos de doença pulmonar por MNT sejam diagnosticado como TB. Além disso, como as alterações radiológicas também podem ser semelhantes às da TB pulmonar, a doença por MNT deve ser sempre considerada, especialmente nas situações em que a resposta ao tratamento da TB não for efetiva.

Atualmente, com a disponibilidade do teste rápido molecular para TB (TRM-TB), na suspeita de TB, se o resultado do TRM-TB for negativo e a baciloscopia for positiva,

ou se os sintomas, sinais e imagens radiológicas forem compatíveis, deve-se considerar a possibilidade da presença de MNT. Uma forma clínica mais rara, em pessoa imunocompetente, é a pneumonite por hipersensibilidade. Trata-se de uma síndrome pulmonar imunologicamente mediada, causada por repetidas exposições e sensibilização a antígenos orgânicos encontrados em água aquecida de piscinas, banheiras, chuveiros domésticos ou saunas. Há também relatos de doença pulmonar por MNT associada à aspergilose broncopulmonar alérgica e/ou à identificação de *Aspergillus* spp. no escarro ou líquido broncoalveolar (LBA). A doença causada por MNT pode estar associada à presença de distúrbios gastroesofágicos, além dos fatores de risco já descritos. As MCR também são descritas como causadoras de doença cutânea, subcutânea e óssea, além de ceratite, após procedimentos cirúrgicos. Cabe ressaltar, que imunodeprimidos, como os portadores de HIV/AIDS, podem adoecer por qualquer espécie de MNT, inclusive as menos patogênicas.

Fatores ambientais

Os fatores ambientais desempenham papel central na epidemiologia das micobacterioses não-tuberculosas (MNT), uma vez que essas bactérias são ubiqüitárias e amplamente distribuídas em diferentes reservatórios naturais e artificiais. Diferentemente de outros agentes infecciosos de relevância respiratória, as MNT não dependem, em regra, da transmissão interpessoal para manutenção de sua cadeia epidemiológica, estando sua aquisição diretamente relacionada à exposição contínua a fontes ambientais contaminadas. Nesse sentido, a água constitui um dos principais veículos de disseminação, sobretudo em sistemas de abastecimento urbano, onde as micobactérias apresentam elevada capacidade de sobrevivência e formação de biofilmes nas superfícies internas de tubulações. Essa característica confere resistência aos processos convencionais de desinfecção, como a cloração, permitindo sua persistência em chuveiros, torneiras, reservatórios e equipamentos hospitalares.

A inalação de aerossóis gerados a partir dessas fontes hídricas contaminadas representa o principal mecanismo de infecção pulmonar, especialmente em ambientes domésticos e hospitalares. Situações cotidianas, como o uso de chuveiros quentes, banheiras de hidromassagem, spas e piscinas, podem favorecer a dispersão de partículas contendo micobactérias viáveis, aumentando o risco de exposição, particularmente em

indivíduos suscetíveis. Além disso, ambientes hospitalares configuram importante cenário de risco, sobretudo em unidades que realizam procedimentos invasivos, onde a contaminação de equipamentos médicos e soluções pode resultar em infecções associadas à assistência à saúde. O solo também constitui um reservatório relevante, sendo fonte potencial de infecção por meio da inalação de partículas em suspensão ou da inoculação direta em casos de trauma cutâneo. Atividades ocupacionais ou recreativas que envolvem contato frequente com terra, como jardinagem e agricultura, podem aumentar a exposição, embora o desenvolvimento da doença dependa, em grande medida, da susceptibilidade individual do hospedeiro.

Adicionalmente, fatores ambientais relacionados à urbanização e às mudanças climáticas vêm sendo discutidos como possíveis moduladores da distribuição das MNT. O aumento da densidade populacional urbana, aliado à complexificação dos sistemas de abastecimento de água, pode favorecer a colonização por micobactérias. Paralelamente, variações de temperatura e umidade podem influenciar a proliferação desses microrganismos no ambiente, contribuindo para alterações em sua distribuição geográfica.

Dessa forma, a compreensão dos fatores ambientais associados às MNT é fundamental não apenas para o entendimento de sua dinâmica epidemiológica, mas também para o desenvolvimento de estratégias preventivas. Medidas voltadas à melhoria da qualidade da água, à manutenção adequada de sistemas hidráulicos e à vigilância em ambientes de risco podem contribuir para a redução da exposição, especialmente em populações vulneráveis.

Fisiopatologia na doença pulmonar por MNT

A infecção ocorre, predominantemente, por inalação de aerossóis contaminados. Após a entrada no organismo, as micobactérias podem colonizar o trato respiratório, desencadeando resposta inflamatória crônica e formação de granulomas. A falha na resposta imune celular constitui elemento central na progressão da doença.

Do ponto de vista fisiopatológico, as micobactérias não tuberculosas apresentam elevada capacidade de sobreviver e replicar-se no interior de macrófagos alveolares, evadindo os mecanismos microbicidas habituais. Essa persistência intracelular está

relacionada à inibição da fusão fagossomo-lisossomo, à modulação do pH intracelular e à resistência ao estresse oxidativo, fatores que favorecem a manutenção do agente no tecido pulmonar. Além disso, componentes da parede celular micobacteriana, como os glicolipídios, interferem na ativação eficiente da resposta imune inata. Em indivíduos imunocompetentes, a ativação de linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1), com produção de interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), promove a contenção da infecção por meio da organização granulomatosa. Entretanto, quando essa resposta é insuficiente, desregulada ou retardada, observa-se progressão da doença, com aumento da carga bacilar e maior extensão do dano tecidual.

Adicionalmente, a resposta inflamatória crônica leva à liberação persistente de citocinas e quimiocinas, recrutando neutrófilos e outras células inflamatórias, o que contribui para lesão tecidual progressiva. Esse processo resulta em remodelamento das vias aéreas, destruição do parênquima pulmonar e formação de bronquiectasias, frequentemente observadas nas formas nodular-bronquiectásicas da doença. Em estágios mais avançados, pode ocorrer necrose tecidual e formação de cavitações, especialmente em pacientes com doença pulmonar estrutural prévia, como DPOC ou sequelas de tuberculose. Esse cenário estabelece um ciclo contínuo de inflamação, dano estrutural e persistência bacteriana, dificultando a erradicação do patógeno e favorecendo a cronicidade da infecção.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença por MNT exige muita cautela, porque o isolamento de MNT de espécimes clínicos não estéreis também pode significar colonização transitória ou contaminação e não confirma, obrigatoriamente, a doença. É fundamental a correlação clínico-laboratorial para o estabelecimento do diagnóstico de doença ativa por MNT e posterior definição das indicações de tratamento.

Existem várias técnicas, tanto fenotípicas como genotípicas, para a diferenciação das espécies de MNT. Os testes fenotípicos baseiam-se no crescimento *in vitro* em presença de diversas substâncias, na morfologia das colônias, na produção de pigmentos e em atividades metabólicas. Testes genotípicos podem ser realizados a partir de amostras clínicas não cultivadas ou de culturas. Algumas técnicas de identificação permitem

suspeitar da presença de mais de uma espécie de MNT na amostra clínica e, nesses casos, é necessário realizar uma nova cultura, em meio sólido, para individualizar colônias e repetir as provas de identificação a partir de colônias isoladas. Infecções mistas não são comuns, mas é muito importante detectá-las para poder ajustar o tratamento.

Existe um forte apelo, em nossos dias, para o uso de técnica moleculares para identificação. Os métodos baseados na análise de material genético (DNA ou RNA) permitem uma identificação mais rápida e precisa do que aquela obtida com os métodos fenotípicos. Atualmente existem vários métodos moleculares disponíveis.

Considerações importantes sobre as amostras de espécimes clínicos para valorização do resultado encontrado: Um mínimo de duas amostras de escarro espontâneo ou induzido, coletadas em dias diferentes (intervalo máximo de sete dias), devem ser enviadas para cultura de micobactérias; A identificação da mesma espécie de MNT em duas ou mais amostras reforça a evidência de doença; A não confirmação pode evidenciar colonização ou contaminação e não necessariamente doença pulmonar ativa. Já a identificação de MNT em amostra considerada estéril ou nobre, como biópsia de tecidos, LBA, sangue, líquido e líquido de serosas deve ser valorizada, para confirmação diagnóstica.

Figura 2 - Critérios microbiológicos

Critério	Recomendação e Importância
Amostras de Escarro	Ter no mínimo duas amostras (espontâneo ou induzido) coletadas em dias diferentes, com intervalo máximo de 7 dias.
Repetibilidade	A identificação da mesma espécie de MNT em duas ou mais amostras reforça a evidência de doença ativa.
Colonização vs. Doença	Resultados isolados ou não confirmados podem indicar apenas colonização ou contaminação , sem necessariamente representar doença pulmonar.
Sítios Estéreis/Nobres	A identificação de MNT em biópsias, LBA, sangue, líquido ou líquidos de serosas deve ser altamente valorizada para o diagnóstico. ★

Adaptado de Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas no Brasil

Imagem em doença por MNT

Métodos de imagem são ferramentas importantes na investigação diagnóstica das doenças do tórax. O exame radiográfico, pelo seu custo reduzido, ampla disponibilidade e baixa dose de radiação, é a primeira etapa na investigação das doenças respiratórias, entre as quais as infecções por MNT. As formas de apresentação radiológica das lesões variam conforme a imunidade, a virulência da micobactéria e a estrutura pulmonar de

base, a exemplo de presença de cicatriz de TB ou bronquiectasias. A tomografia computadorizada (TC), apesar do custo mais alto, tem maior sensibilidade e pode ser necessária na investigação e acompanhamento das pessoas com MNT. Os estudos de imagem isolados não firmam o diagnóstico, mas o conjunto de características das alterações permite ao médico sugerir a patologia mais provável. Alterações causadas por diferentes doenças granulomatosas infecciosas podem ter apresentação semelhante, como TB e doença por MNT. Existem algumas formas de apresentação mais características de pessoas com doença pulmonar por MNT. A forma bronquiectásica nodular (síndrome de Lady Windermere): doença que ocorre predominantemente em mulheres brancas, na pós-menopausa, com história de doença pulmonar preexistente, associada a bronquiectasias, nódulos centrolobulares agrupados com aspecto de árvore em brotamento, e/ou consolidações. As alterações predominam no lobo médio e língua. As lesões podem ter comportamento indolente, não sofrendo modificações significativas, ou evoluir lentamente.

Pacientes com alterações mais extensas podem apresentar cavidades. Também comum em pessoas com bronquiectasias pré-existentes, por variadas causas, a exemplo de fibrose cística, ou bronquiectasias em zona de pneumonite actínica.

Alterações de aspecto fibrocavitári, na maioria dos casos, têm aspecto indistinguível daquele da TB. Essas lesões evoluem de forma crônica, com piora progressiva quando não tratadas.

Em cicatriz de TB ou em bolhas de enfisema podemos encontrar lesões cavitárias com consolidações, estrias fibroatelectásicas e opacidades centrolobulares, predominando na metade superior dos pulmões, semelhantes às da TB ativa. Nestes casos, as alterações relacionadas a MNT podem não ser reconhecidas em meio ao desarranjo arquitetural pulmonar.

A presença da doença disseminada raramente envolve doença pulmonar exuberante e a radiografia de tórax pode até ser normal. Pode manifestar-se pela presença de linfonodomegalias mediastinais e retroperitoniais, hepatoesplenomegalia, além de derrame pleural e opacidades parenquimatosas difusas. A doença por MNT pode estar associada à síndrome de reconstituição imune relacionada ao uso de medicamentos antirretrovirais, manifestada por exacerbação das lesões existentes.

Nódulos ou massas parenquimatosas pulmonares também podem ser encontrados. Reação de hipersensibilidade pode gerar nódulos centrolobulares mal definidos, opacidade em vidro fosco e lóbulos secundários hiperinsuflados. As características tomográficas das lesões podem auxiliar na definição diagnóstica.

Figura 3 – Principais formas clínicas de Micobacterioses Não Tuberculosas (MNT)

Forma Clínica	Espécies Comuns	Características Específicas e Evidências
Doença Pulmonar (DPMNT)	MAC (<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>), <i>M. abscessus</i> , <i>M. kansasii</i>	Manifestação mais frequente (cerca de 90%). Divide-se em: • Fibrocavitária: Frequentemente em homens idosos com doença pulmonar prévia (DPOC, doença pós TB). • Nodular Bronquiectásica: Comum em mulheres magras no pós-menopausa ("Síndrome de Lady Windermere").
Doença Disseminada	Complexo <i>M. avium</i> (MAC), <i>M. kansasii</i> , <i>M. chelonae</i>	Ocorre predominantemente em imunocomprometidos graves (ex: pacientes com HIV/AIDS e contagem de CD4 < 50 células/mm ³). Envolve múltiplos órgãos, com hemoculturas frequentemente positivas.
Linfadenite	<i>M. avium</i> , <i>M. scrofulaceum</i>	Mais comum em crianças de 1 a 5 anos . Manifesta-se como linfonodomegalia cervical ou submandibular unilateral, geralmente indolor, com evolução para fistulização se não tratada.
Pele e Tecidos Moles	<i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i>	Frequentemente associada a trauma, cirurgia ou procedimentos estéticos (tatuagens, mesoterapia). Pode apresentar-se como nódulos, abscessos "frios" ou úlceras crônicas.

Adaptado de: Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas no Brasil

Desafios clínicos

A doença pulmonar por micobacterioses não-tuberculosas consolidam-se, no cenário contemporâneo, como um desafio crescente e multifacetado para a prática pneumológica e para a saúde pública, sobretudo em razão de sua complexidade diagnóstica, diversidade etiológica e manejo terapêutico prolongado. O aumento progressivo de sua incidência, ainda que parcialmente influenciado pelo aprimoramento dos métodos diagnósticos, reflete transformações estruturais no perfil epidemiológico da população, como o envelhecimento, a maior sobre vida de indivíduos com doenças crônicas e a ampliação do uso de terapias imunossupressoras. Nesse contexto, impõe-se a necessidade de maior vigilância epidemiológica, inclusive com discussão sobre a pertinência de mecanismos mais sistemáticos de notificação, a fim de dimensionar com maior precisão a magnitude do problema.



Ademais, a prática clínica exige do profissional uma abordagem criteriosa e individualizada, especialmente no que se refere à distinção entre colonização, contaminação e doença ativa, evitando tanto o sub tratamento quanto intervenções desnecessárias e por vezes deletérias. A identificação precisa da espécie envolvida e a compreensão de seus perfis de sensibilidade são fundamentais para a condução terapêutica adequada, considerando-se os regimes prolongados e o potencial de efeitos adversos significativos das drogas envolvidas no tratamento.

Por fim, destaca-se a importância do investimento contínuo em pesquisa, inovação diagnóstica e desenvolvimento de novas opções terapêuticas, bem como na capacitação de equipes multiprofissionais no atendimento de modo a qualificar a assistência e reduzir a morbimortalidade associada a doença por MNT.





Referências

1. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease and tuberculosis, Hawaii, USA. *Emerg Infect Dis*. 2017 Mar;23(3):439-447. doi: 10.3201/eid2303.161827.
2. Aliberti S, Goeminne PC, Chalmers JD, McDonnell MJ, van Ingen J, Marras TK, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an update. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2025 Jan;29(1):12-25. doi: 10.5588/ijtld.24.0314.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Recomendações para o diagnóstico e tratamento das doenças causadas por micobactérias não tuberculosas no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [updated 2024].
4. British HIV Association. Guidelines for the management of opportunistic infections: non-tuberculous mycobacteria [Internet]. London: BHIVA; 2024 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.bhiva.org/>
5. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Oct;15(4):716-746. doi: 10.1128/CMR.15.4.716-746.2002.
6. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Nov;18(11):1370-1377. doi: 10.5588/ijtld.14.0131.
7. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 15;192(6):738-746. doi: 10.1164/rccm.201501-0135OC.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV [Internet]. Atlanta: CDC; 2024 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/>
9. Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Feb;34(1):110-123. doi: 10.1055/s-0033-1333573.
10. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: official ATF/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jul;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
11. Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J*. 2017 Apr;49(4):1602109. doi: 10.1183/13993003.02109-2016.



12. Donohue MJ. Increasing nontuberculous mycobacteria reporting rates and species diversity identified in clinical laboratory reports. *BMC Infect Dis.* 2018 Apr 11;18(1):163. doi: 10.1186/s12879-018-3064-y.
13. Donohue MJ, Mistry JH, Zhang M, Prevots DR, Marras TK. Nontuberculous mycobacteria testing and culture positivity in the United States. *BMC Infect Dis.* 2024 Jan 12;24(1):54. doi: 10.1186/s12879-023-08912-4.
14. Elfeky R, Al-Jahdali H, Al-Ghamdi A, Balkhy H, Al-Hajjar S. Prevalence and characteristics of non-tuberculous mycobacteria infection in transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Immunol.* 2023 Nov;44(8):114. doi: 10.1007/s10875-023-01584-3.
15. Falkinham JO 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2015 Mar;36(1):35-41. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.003.
16. Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest.* 2004 Aug;126(2):566-581. doi: 10.1378/chest.126.2.566.
17. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley CL, Gordin F, et al; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee. 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.
18. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al; British Thoracic Society. British Thoracic Society guideline for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Thorax.* 2017 Nov;72(Suppl 2):ii1-ii34. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
19. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al; NTM-net. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-net study. *Eur Respir J.* 2013 Dec;42(6):1604-1613. doi: 10.1183/09031936.00149212.
20. Jenkins PA. Mycobacteria in the environment. *J Appl Microbiol.* 2003 May;94(Suppl 1):24S-30S. doi: 10.1046/j.1365-2672.94.s1.3.x.
21. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6(3):210-220. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.24.
22. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Elsaghier A, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct population. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Aug;4(4):325-331. doi: 10.1513/pats.200702-034S.
23. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean J Radiol.* 2002 Sep;3(3):145-157. doi: 10.3348/kjr.2002.3.3.145.

24. Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, Lee NY, Lee KS, Choo SW, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens: a prospective longitudinal study. *Chest*. 2006 Feb;129(2):341-348. doi: 10.1378/chest.129.2.341.
25. Koh WJ, Hong G, Kim SY, Jeong BH, Park HY, Jeon K, et al. Clinical significance of isolated nontuberculous mycobacteria: does it differ by species? *Chest*. 2012 Jun;141(6):1644-1646. doi: 10.1378/chest.11-2673.
26. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al; TBNET. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2012 Jan 21;379(9812):243-252. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61165-4.
27. Lee G, Flippo TS, Park CS, Han J, Lee KS, Koh WJ, et al. Nodular bronchiectatic form of atypical mycobacterial MAC disease: radiologic features. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):1037-1045. doi: 10.1148/radiol.2373041400.
28. Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson FB. Isolation prevalence of pulmonary nontuberculous mycobacteria in Ontario, 1997-2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 15;180(2):121-127. doi: 10.1164/rccm.200810-1577OC.
29. Marras TK, Campitelli MA, Lu H, Chung H, Brode SK, Marchand-Austin A, et al. Mortality in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: a population-based study. *Eur Respir J*. 2017 Mar;49(3):1602112. doi: 10.1183/13993003.02112-2016.
30. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Clin Chest Med*. 2005 Dec;26(4):543-552. doi: 10.1016/j.ccm.2005.06.016.
31. Moreira-Sousa D, Silva FP, Ramos JP, Barbosa P, Vieira M, Duarte R. Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease refractory to guideline-based therapy: a systematic review. *Pulmonology*. 2026 Jan;32(1):45-56. doi: 10.1016/j.pulmoe.2025.10.002.
32. Nguyen MVH, Shaffer LE, Shinnick TV, Prevots DR, Marras TK. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: patients, principles, and prospects. *Clin Infect Dis*. 2024 Oct 15;79(4):e27-e47. doi: 10.1093/cid/ciae215.
33. Nqwata L, Wong M, Shoko MK, van der Merwe S, Moosa MY. Non-tuberculous mycobacteria: risk factors, management and mortality outcomes in adults with HIV. *Diagnostics*. 2024 Nov 28;14(23):2614. doi: 10.3390/diagnostics14232614.
34. NTM Network UK. Standards of care for people living with non-tuberculous mycobacterial disease [Internet]. London: NTM Network UK; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://ntmnetwork.uk/>
35. Olivier KN, Guay-Woodford LM, Barrett J, Chamberlin ME, Wallace RJ Jr, Rodgers BB, et al. Positive cultures for nontuberculous mycobacteria associated with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 15;167(6):835-840. doi: 10.1164/rccm.200206-531OC.

36. Park HY, Jeong BH, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh WJ. Lung function decline according to clinical course in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest*. 2013 Mar;143(3):821-827. doi: 10.1378/chest.12-0684.
37. Philley JV, Griffith DE. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015 Mar;36(1):79-90. doi: 10.1016/j.ccm.2014.11.005.
38. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Feb;12(2):136-141. doi: 10.1513/AnnalsATS.201406-258WT.
39. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2014 Mar;20:123-134. doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.011.
40. Thomson R, Tolson C, Carter R, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M. Isolation of nontuberculous mycobacteria from household water and showers in Queensland, Australia. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):117-129. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02257.x.
41. Thomson R, Goeminne PC, Gooi J, Marras TK, van Ingen J, Aliberti S, et al. Advances in diagnosis and management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Respirology*. 2023 Dec;28(12):1112-1124. doi: 10.1111/resp.14590.
42. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy, with emphasis on new species descriptions. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Apr;16(2):319-354. doi: 10.1128/CMR.16.2.319-354.2003.
43. van Ingen J, Koh WJ, Morimoto K, Wagner D, Adjemian J, Tortoli E, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-net consensus statement. *Eur Respir J*. 2017 Mar;49(3):1601700. doi: 10.1183/13993003.01700-2016.
44. Winthrop KL. Risk and prevention of nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Chest Med*. 2015 Mar;36(1):43-55. doi: 10.1016/j.ccm.2014.11.002.
45. Winthrop KL, Marras TK, Adjemian J, Zhang H, Griffith DE. Emerging epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease: an international perspective. *Lancet Respir Med*. 2023 Nov;11(11):1015-1027. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00210-1.
46. Zhang H, Wang Y, Wang S, Lin S, Xu J, Lu J, et al. Applications and advances in molecular diagnostics: revolutionizing nontuberculous mycobacteria species identification. *Front Public Health*. 2024 Mar 15;12:1360142. doi: 10.3389/fpubh.2024.1360142.



MANEJO TERAPÊUTICO DO COMPLEXO *MYCOBACTERIUM AVIUM* E COMPLEXO *MYCOBACTERIUM KANSASII*

Silvana Spíndola de Miranda¹

Universidade Federal de Minas Gerais; <https://orcid.org/0000-0001-7245-4472>

Hassan Martins Magalhães²

Universidade Federal de Minas Gerais; <https://orcid.org/0009-0009-1929-8971>

Lucas Benício dos Santos³

Universidade Federal de Minas Gerais; <https://orcid.org/0000-0003-2242-8414>

Contribuição dos autores:

1 - Concepção, aquisição dos dados, análise, interpretação dos dados, redação do artigo e revisão crítica.

2 e 3 - Análise, interpretação dos dados, redação do artigo e revisão crítica.

Resumo

Introdução: O manejo das Micobactérias Não Tuberculosas apresenta elevada complexidade, demandando frequentemente regimes terapêuticos prolongados. A ocorrência de falência microbiológica são obstáculos significativos à obtenção de resposta clínica adequada. **Objetivos:** Descrever o manejo terapêutico do Complexo *Mycobacterium avium* e do Complexo *Mycobacterium kansasii* e orientar as condutas assistenciais em casos de falência terapêutica. **Fontes de dados:** A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde-LILACS, Google Scholar e Cochrane. **Síntese dos dados:** O tratamento do Complexo *Mycobacterium avium* e do Complexo *Mycobacterium kansasii* fundamenta-se em esquemas multidrogas (três ou mais fármacos), principalmente no uso de macrolídeos, rifampicina e, em quadros graves ou cavitários, aminoglicosídeos. Em casos de resistência ou falência, recomenda-se a incorporação de fármacos como moxifloxacino, linezolida e clofazimina. **Conclusões:** O diagnóstico oportuno, esquemas de tratamento padronizados ou individualizados, além do acompanhamento por centros especializados são determinantes para melhores desfechos clínicos.

Palavras-chave: *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium kansasii*; Tratamento; Falha de tratamento.

Abstract

Introduction: The management of non-tuberculous mycobacteria is highly complex, frequently requiring prolonged therapeutic regimens. The occurrence of microbiological failure constitutes a significant obstacle to achieving an adequate clinical response.



Objectives: To describe the therapeutic management of the *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium kansasii* complex, and to provide guidance on clinical conduct in cases of therapeutic failure. **Data Sources:** A literature search was conducted across the PubMed, LILACS-Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, Google Scholar, and Cochrane databases. **Data Synthesis:** The treatment of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium kansasii* complex is based on multidrug regimens (three or more drugs), primarily involving macrolides, rifampin, and, in severe or cavitary cases, aminoglycosides. In instances of resistance or treatment failure, the incorporation of drugs such as moxifloxacin, linezolid, and clofazimine is recommended. **Conclusions:** Timely diagnosis, standardized or individualized treatment schemes, and monitoring by specialized centers are decisive factors for achieving better clinical outcomes.

Keywords: *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium kansasii*; Treatment; Treatment failure.

Introdução

O diagnóstico das Micobactérias Não Tuberculosas (MNT) permanece um desafio clínico, e a eficácia das intervenções terapêuticas é, frequentemente, inconsistente. O cumprimento dos critérios diagnósticos para a infecção por MNT não justifica automaticamente o início do tratamento¹. Um regime multidrogas guiado por testes de sensibilidade confiáveis deve ser empregado quando a terapia é indicada principalmente para a amicacina, macrolídeos e rifampicina que têm maior relação *in vitro* e *in vivo*^{2,3}. A monoterapia ou terapia dupla envolvendo macrolídeos e fluoroquinolonas deve ser evitada devido ao risco de resistência¹. Além disso, dadas as altas taxas de recorrência, as pessoas necessitam de monitoramento a longo prazo com culturas de micobactérias regulares, mesmo após a conclusão do tratamento^{4,5}.

A terapia prolongada é frequentemente necessária, o que pode levar a efeitos secundários que nem sempre são acompanhados de resposta adequada^{6,7}. Além disso, a condução com Teste de Sensibilidade (TS) também representa um desafio. As recomendações para espécies e fármacos específicos e seus pontos de corte para microrganismos que não sejam do Complexo *Mycobacterium avium* (CMA) são limitados, bem como dados de manejo são escassos o que representa um grande obstáculo^{7,8}. Além disso, também são escassos os estudos para o manejo de infecção em

MNT extrapulmonar e disseminada. Normalmente, nesses casos o tratamento utiliza os mesmos esquemas de MNT pulmonar⁹.

Dadas as altas taxas de recaída e regimes complexos da terapêutica medicamentosa, o monitoramento a longo prazo e os planos de tratamento padronizados ou individualizados são cruciais^{1,7}. Estudos futuros enfatizam o teste de resistência genotípica, melhores critérios diagnósticos e maior conscientização entre os médicos¹. À medida que a incidência de MNT continua a aumentar em todo o mundo¹⁰, particularmente em regiões endêmicas de tuberculose (TB), o diagnóstico oportuno, a terapia sob medida e a consulta especializada são vitais para resultados adequados⁹.

Objetivo: Descrever o manejo terapêutico do CMA e do Complexo *Mycobacterium kansasii* (CMK) e orientar as condutas assistenciais em casos de falência terapêutica.

Método:

O escopo desta revisão baseou-se na análise de artigos, diretrizes (*Guidelines*) e revisões sistemáticas publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português e espanhol. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde-LILACS, Google Scholar e Cochrane, utilizando os descritores: Complexo *Mycobacterium avium*, Complexo *Mycobacterium kansasii* (nova taxonomia)¹¹, tratamento e falência terapêutica. Foram incluídas atualizações de 2024 e 2026 relativas a padrões de cuidado, manejo de resistência e falência. Ferramentas de revisão assistida por tecnologia foram utilizadas para padronização linguística e verificação gramatical do manuscrito, não interferindo na concepção, análise ou interpretação dos dados.

Resultados

O *British Thoracic Society guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease*⁸ ainda é amplamente utilizado pela clareza nos protocolos de monitoramento de toxicidade e regimes de dosagem. O *Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease*¹ das *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* e *Infectious Diseases Society of America* (ATS/ERS/ESCMID/IDSA) é a diretriz

internacional mais robusta e atualizada para o tratamento que estabeleceu o regime de três fármacos para CMA e o uso de amicacina lipossomal inalatória para casos de falência e para o CMK. Essa diretriz reforça que o TS à rifampicina é o preditor mais importante para o sucesso do tratamento, e se houver resistência ou intolerância, as fluoroquinolonas (principalmente o moxifloxacino) têm papel central.

A principal referência do Brasil¹² foi disponibilizada em 2021 e é alinhada às diretrizes da ATS/ERS de 2020, adaptada à disponibilidade de fármacos e o fluxo do Sistema Único de Saúde (SUS).

As atualizações mais recentes de 2024 e 2026: *Standards of Care for people living with NTM disease*¹³ traz como novidade o foco na estrutura de atendimento, enfatizando o papel da equipe multidisciplinar e indicadores de qualidade no tratamento a longo prazo. A Nota Técnica Conjunta Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde (ANVISA/MS) nº 01/2024¹⁴, embora focada em Micobactérias de Crescimento Rápido (MCR) em procedimentos invasivos, traz orientações atualizadas sobre diagnóstico laboratorial e manejo de toxicidade (como o ajuste de dose de amicacina em idosos) que se aplicam ao contexto geral de MNT no Brasil. A revisão sistemática *Management of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease Refractory to Guideline-based Therapy*¹⁵ traz como novidade a discussão da incorporação da clofazimina como substituta da rifampicina em casos de CMA grave ou intolerância, além do papel crescente da ressecção cirúrgica adjuvante (taxas de conversão de escarro de até 93% em candidatos selecionados)¹⁵.

O manejo terapêutico das MNT está vinculado aos critérios de diagnóstico das diretrizes atuais, que são clínicos: sintomatologia respiratória/sistêmica e exclusão de diagnósticos diferenciais; radiológicos: infiltrados nodulares/bronquiectasias ou cavidades na Tomografia Computadorizada (TC) de tórax e microbiológicos: pelo menos duas culturas de escarro positivas com a mesma espécie ou uma cultura de material estéril, biópsia, ou Lavado Broncoalveolar (LBA)^{1,8,12}.

Porém, para a decisão de iniciar o tratamento farmacológico para MNT, exige-se uma análise individualizada que avalie o risco de progressão da doença *versus* a toxicidade potencial de um esquema terapêutico prolongado e complexo^{1,16}. O tratamento é fortemente indicado em casos de doença cavitária, sintomas respiratórios ou sistêmicos progressivos, alta carga bacilar (como o escarro com baciloscopia positiva) e evidência

radiológica de deterioração. Em contrapartida, para pacientes com quadros leves, assintomáticos ou com doença nodular/bronquiectasia estável e sem cavidades, a recomendação atual é a vigilância ativa (observação clínica e laboratorial periódica), reservando-se a intervenção terapêutica para o momento em que os benefícios de interromper a progressão da doença superem claramente os riscos de efeitos adversos aos fármacos^{1,8,12}.

O tratamento com os fármacos para CMA e CMK estão descritos nas Tabelas 1 e 2, respectivamente, bem como as diferenças entre as diretrizes da ATS/ERS/ESCMID/IDSA, 2020¹ e do MS, 2021¹². A comparação entre o consenso da ATS/ERS/ESCMID/IDSA¹ e o Manual do MS¹² revela uma alta convergência, já que o documento brasileiro foi elaborado justamente para adaptar as evidências internacionais à realidade do SUS. Para posologia, interação medicamentosa e reações adversas, consultar o Manual do MS¹².

No Brasil, deve-se notificar o caso no Sistema de Informação de Tratamento Especiais nas Referências Secundárias e Terciária da Tuberculose (SITETB)¹⁷ para o uso de esquemas especiais em tratamentos padronizados ou individualizados que impossibilitam o uso de esquema básico para TB e para esquemas de tratamento para MNT. Após essa notificação, o caso deve ser validado pelos certificadores do MS. Além da gestão de casos, o SITETB¹⁷ se propõe a realizar a gestão de medicamentos, possibilitando solicitação, dispensação, recebimento, transferência, controle de estoque e vigilância dos casos.

Complexo *Mycobacterium avium* (CMA)

O tratamento do CMA varia conforme a gravidade da apresentação clínica e a resposta inicial aos fármacos^{1,8,12}. No Brasil, o uso da claritromicina é prioritário, reservando-se a azitromicina para casos de intolerância ou fibrose cística¹² (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação dos esquemas utilizados do Complexo *Mycobacterium avium* pela *The American Thoracic Society*, 2020¹ e BRASIL, 2021¹²

Complexo <i>M. avium</i>	Esquema (ATS, 2020)	Esquema (BRASIL, 2021)	Observações do Manejo
--------------------------	---------------------	------------------------	-----------------------

Imagem com nódulos/bronquiectasias e quadro clínico sem complicações	- Azitromicina (claritromicina) - Etambutol - Rifampicina (rifabutina) (3 fármacos)	- Claritromicina ^(a) - Etambutol - Rifampicina ou rifampicina e isoniazida (dose fixa combinada) ^(b)	ATS, 2020: Esquema intermitente (3x por semana). Tratamento por 12 meses. Os fármacos entre parêntese são opcionais. BRASIL 2021: Uso diário por 12 meses após conversão de cultura ou 18 meses (sem escarro coletado)
Lesões cavitárias e doença grave	- Azitromicina (claritromicina) - Etambutol - Rifampicina (rifabutina) e amicacina (endovenosa ou intramuscular) (estreptomina) (≥ 3 fármacos)	- Claritromicina - Etambutol - Rifampicina ou rifampicina e isoniazida (dose fixa combinada) ^(b) - Amicacina (endovenosa ou intramuscular)	ATS, 2020: Dose diária ou 3 x na semana se com aminoglicosídeo ou dose diária e aminoglicosídeo 3 vezes na semana. Tratamento por 12 meses. Os fármacos entre parêntese são opcionais. BRASIL 2021: Uso diário por 12 meses após conversão de cultura ou 18 meses (sem escarro coletado). Amicacina por 3-6 meses (padrão 5 meses) 3 vezes na semana
Falência	- Azitromicina (claritromicina) - Etambutol - Rifampicina (rifabutina) - Amicacina Lipossomal Inalatória ou amicacina (endovenosa ou intramuscular) (estreptomina) ≥ 4 fármacos Se resistência a fármacos de primeira linha ou intolerância: Clofazimina, moxifloxacino e linezolida (oral ou endovenosa) (considerar bedaquilina ou tedizolida)	- Clofazimina - Moxifloxacino - Linezolida (dependendo do caso utilizar endovenosa)	ATS, 2020: Dose diária ou 3 vezes na semana se com aminoglicosídeo ou dose diária e aminoglicosídeo 3 vezes na semana. Tratamento por 12 meses. Os fármacos entre parêntese são opcionais BRASIL, 2021: Dose diária. Estabelecer o esquema junto aos validadores do SITETB. Uso diário por 12 meses após conversão de cultura ou 18 meses (sem escarro coletado)

(a) Usar prioritariamente a claritromicina. Utilizar azitromicina em caso de intolerância a claritromicina ou Fibrose Cística

(b) Utilizar rifampicina e isoniazida quando da indisponibilidade da rifampicina isolada

Fonte: Adaptado de: *The American Thoracic Society*, 2020¹ e BRASIL, 2021¹²

No tratamento de Pessoas que Vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana ou Aids (PVHA) e incompatibilidade da utilização da rifampicina com os antirretrovirais, deve-se utilizar a rifabutina¹².

Na indicação de uso de amicacina, se houver dificuldade de administração do medicamento injetável, considerar a utilização inalatória com nebulizador e uso diário.

Antes da nebulização, utilizar broncodilatador e diluir um frasco de amicacina em 5 mL de soro fisiológico 0,9%. No Brasil, até o momento, não há amicacina lipossomal inalatória disponível^{1,12}.

Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose da amicacina^{1,12}.

Complexo *Mycobacterium kansasii* (CMK)

O CMK deve normalmente ser considerado como patogênico¹⁸. No esquema de tratamento, o TS à rifampicina é o principal preditor de sucesso^{1,16}. O tempo de tratamento padrão é de 12 meses¹⁹⁻²¹, porém para as diretrizes nacionais existem algumas diferenças (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação dos esquemas utilizados do Complexo *Mycobacterium kansasii* pela *The American Thoracic Society* 2020¹ e BRASIL², 2021

Complexo <i>M. kansasii</i>	Esquema (ATS, 2020)	Esquema (BRASIL, 2021)	Observações do Manejo
Sem complicações e sensível à Rifampicina	- Rifampicina (rifabutina) - Azitromicina (claritromicina) ou isonizida - Etambutol Se não puder usar a Rifampicina utilizar o esquema abaixo - Azitromicina (claritromicina) ou isonizida - Etambutol - Amicacina (endovenosa ou intramuscular) (estreptomicina) (3 fármacos)	- Rifampicina e isoniazida (dose fixa combinada) - Etambutol.	ATS 2020: Uso diário ou 3 vezes na semana por 12 meses. Os fármacos entre parêntese são opcionais BRASIL, 2021: Uso diário por 12 meses após conversão de cultura ou 18 meses (sem escarro coletado)
Resistente à Rifampicina	Opção 1: - Etambutol - Isoniazida - Azitromicina (claritromicina) ou moxifloxacino Opção 2 - Etambutol - Azitromicina (claritromicina) - Moxifloxacino (3 fármacos)	- Isoniazida - Etambutol - Claritromicina ^(a)	ATS 2020: Uso diário por 12 meses. Os fármacos entre parêntese são opcionais BRASIL, 2021: Uso diário por 12 meses após conversão de cultura ou 18 meses (sem escarro coletado).

Sem complicação e sem teste de sensibilidade	- Recomenda teste de sensibilidade à Rifampicina em vez de tratamento empírico	- Rifampicina e isoniazida (dose fixa combinada) - Etambutol - Claritromicina.	ATS 2020: Uso diário por 12 meses. BRASIL, 2021: Uso diário por 12 meses após conversão de cultura ou 18 meses (sem escarro coletado).
Formas graves e cavitárias	- Rifampicina - Etambutol - Isoniazida ou azitromicina - Considerar amicacina (endovenosa ou intramuscular) (estreptomicina) (3 ou 4 fármacos)	- Rifampicina e isoniazida (dose fixa combinada) Etambutol - Claritromicina - Amicacina (endovenosa ou intramuscular)	ATS, 2020: Uso diário por 12 meses. O fármaco entre parêntese é opcional BRASIL 2021: Amicacina por 3-6 meses (padrão 5 meses), 3 vezes na semana. Uso diário por 12 meses após conversão de cultura ou 18 meses (sem escarro coletado).

(a) Usar prioritariamente a claritromicina. Utilizar azitromicina em caso de intolerância à claritromicina ou fibrose cística

Fonte: Adaptado de *The American Thoracic Society*, 2020¹ e BRASIL, 2021¹²

No caso de cepa sensível à rifampicina e sem complicação clínica, e na impossibilidade de se utilizar isoniazida²², substituí-la por claritromicina^{23,24}.

Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: azitromicina, estreptomicina, moxifloxacino, ciprofloxacino, linezolida, rifabutina (somente em casos resistentes à rifampicina e sensíveis à rifabutina, pela alta resistência cruzada) e sulfametoxazol/trimetoprim^{1,12}. Nessas situações, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento juntamente com os validadores do SITETB¹⁷.

Como descrito para o tratamento do CMA, para o CMK em PVHA e incompatibilidade da utilização da rifampicina com os antirretrovirais, deve-se utilizar a rifabutina¹².

Em relação ao uso da amicacina, o mesmo se aplica para o CMK na dificuldade de administração do medicamento injetável. Deve-se considerar a utilização inalatória com nebulizador e uso diário. Antes da nebulização, utilizar broncodilatador. Diluir um frasco da amicacina em 5 mL de soro fisiológico 0,9%^{1,12}.

Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose da amicacina^{1,12}.

Não há correlação da concentração inibitória mínima *in vitro* e *in vivo* para a linezolida e moxifloxacino até o momento³.



Conversão da cultura

Situação em que a pessoa em tratamento para MNT apresenta três culturas consecutivas negativas de amostras respiratórias coletadas com intervalo de pelo menos quatro semanas, durante tratamento antimicrobiano (a data da amostra da primeira cultura negativa é então a data da conversão da cultura)^{1,12,25}.

Falência terapêutica

A definição de falência terapêutica em MNT é baseada principalmente na resposta microbiológica (cultura)^{1,12}.

São critérios para falência: ausência de melhora clínica, radiológica e bacteriológica após seis meses de tratamento ou de conversão bacteriológica após 12 meses, reemergência de duas culturas positivas em meses consecutivos ou persistência de culturas positivas da espécie causadora por período igual ou superior a 12 meses de tratamento antimicobacteriano, enquanto a pessoa com MNT ainda estiver em tratamento^{1,8,12,26}.

De acordo com o consenso internacional ATS/ERS/ESCMID/IDSA¹ e o Manual do MS¹², a falência terapêutica é definida pelos seguintes critérios:

Critério Microbiológico

A falência é caracterizada pela incapacidade de alcançar a conversão da cultura após 6 meses de tratamento. Se o paciente mantém culturas positivas após 6 meses de esquema adequado e com boa adesão, o caso é classificado como falência ou doença refratária.

Critério Clínico e Radiológico

Embora a microbiologia seja o método padrão, a falência também pode ser identificada por:

Progressão radiológica: surgimento de novas cavidades, aumento das lesões nodulares ou das bronquiectasias em exames de imagem (TC de tórax), apesar do tratamento em curso.



Deterioração clínica: piora persistente de sintomatologia respiratórios (tosse, hemoptise, dispneia) e sistêmicos (perda de peso, febre), descartadas outras causas ou infecções secundárias.

Diferenças Importantes: Falência, Recidiva e Reinfecção

Para um manejo acadêmico e clínico preciso, é necessário distinguir estes termos^{1,12}:

Falência: Cultura persistentemente positiva após 6 meses

Recidiva: O paciente alcançou a conversão (ficou negativo), mas voltou a ter culturas positivas com a mesma cepa após o fim do tratamento.

Reinfecção: O paciente alcançou a conversão, mas depois se infectou com uma cepa ou espécie diferente de MNT.

Condutas Recomendadas após a Falência

Quando a falência é detectada, as referências^{1,12} sugerem:

Revisar a adesão: confirmar se o paciente está tomando as medicações corretamente²⁷.

Novo TS: Repetir o TS aos fármacos (especialmente para macrolídeos e amicacina no caso do CMA) para detectar resistência adquirida. Os outros fármacos servem como guia de tratamento devido à baixa correlação *in vitro* e *in vivo*^{2,3}.

Intensificação do Esquema:

- Para **CMA**: Considerar a adição de **amicacina lipossomal inalatória** (não disponível no Brasil até o momento) ou amicacina endovenosa/inalatória convencional, além de considerar fármacos de segunda linha como a **clofazimina**²⁸.
- Para **CMK**: Avaliar resistência à rifampicina e considerar esquemas com fluoroquinolonas (moxifloxacino)^{23,29,30}.

Ressecção Cirúrgica: Pacientes selecionados com falência no tratamento clínico, doença cavitária, isolados resistentes a medicamentos ou complicações como hemoptise ou bronquiectasia grave podem ser submetidos à ressecção cirúrgica como tratamento adjuvante. A decisão de prosseguir com a ressecção cirúrgica deve ser ponderada em



relação aos riscos e benefícios da cirurgia. O painel sugere que a cirurgia seja realizada por um cirurgião com experiência em cirurgia micobacteriana³¹.

Considerações finais

O manejo das infecções do CMA e CMK é complexo, exige expertise e uma equipe multidisciplinar. Regimes de tratamento são guiados pelo tipo de espécie e pelo TS principalmente para os fármacos que tem maior correlação *in vitro* e *in vivo*, como é caso da amicacina e macrolídeo para CMA, e rifampicina e macrolídeo para CMK^{1,2,8}.

Importante salientar que não está indicada a prescrição com um ou dois fármacos para o tratamento do CMA e do CMK^{1,8,12}. Estratégias não farmacológicas, incluindo depuração de vias aéreas e suporte nutricional, são particularmente importantes na doença associada a bronquiectasias^{1,8,12}, além da abordagem cirúrgica quando indicada. Devido às altas taxas falência e recidiva, principalmente do CMA em regimes complexos de medicamentos, o monitoramento a longo prazo e os planos de tratamento padronizados ou individualizados são importantes para desfechos favoráveis^{1,7,8}.



Referências:

1. 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.
2. Woods GL, Wengenack NL, Lin G, Brown-Elliott BA, Cirillo DM, Conville PS, et al. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. (CLSI guideline M24).
3. Woods GL, Wengenack NL, Lin G, Brown-Elliott BA, Cirillo DM, Conville PS, et al. Performance standards for susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 1st ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. (CLSI guideline M62).
4. Koh WJ, Moon SM, Kim SY, Woo MA, Kim S, Jhun BW, et al. Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J*. 2017 Sep;50(3):1602503. doi: 10.1183/13993003.02503-2016.
5. Wallace RJ, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Yakrus MA, Wilson RW, Mann L, et al. Repeat positive cultures in *Mycobacterium intracellulare* lung disease after macrolide therapy represent new infections in patients with nodular bronchiectasis. *J Infect Dis*. 2002 Jul 15;186(2):266-273. doi: 10.1086/341207.
6. Fernandez-Pittol M, Batista S, Narváez S, Román A, San Nicolás L, Martínez D, et al. Microbiological profile of slow-growing non-tuberculous mycobacteria species other than *Mycobacterium avium* complex. *Front Microbiol*. 2025 Apr 25;16:1572162. doi: 10.3389/fmicb.2025.1572162.
7. Yan M, Brode SK, Marras TK. The other nontuberculous mycobacteria: clinical aspects of lung disease caused by less common slowly growing nontuberculous mycobacteria species. *Chest*. 2023 Feb;163(2):281-291. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.025.
8. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017 Nov;72(Suppl 2):ii1-ii64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
9. Sharma SK, Upadhyay V, Mohan A. From anonymity to stardom: history of nontuberculous mycobacterial disease in humans. *Front Cell Infect Microbiol*. 2026 Feb 23;15:1717909. doi: 10.3389/fcimb.2025.1717909.
10. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. 2015 Mar;36(1):13-34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.

11. Leibniz Institute DSMZ. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature [Internet]. Braunschweig: DSMZ; 2026 [cited 2026 May 6]. Available from: <https://lpsn.dsmz.de/>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Recomendações para o diagnóstico e tratamento das doenças causadas por micobactérias não tuberculosas no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [cited 2026 May 7]. 93 p. Available from: <http://bvsmms.saude.gov.br/>
13. NTM Network UK. Standards of Care for people living with NTM disease [Internet]. London: NTM Network UK; 2024 Jul [cited 2026 May 6]. Available from: <https://www.ntmnetwork.uk/>
14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica conjunta nº 01/2024: orientações para prevenção, controle, diagnóstico e tratamento de infecções por micobactérias não tuberculosas (MNT/MCR) em pacientes submetidos a procedimentos invasivos [Internet]. Brasília: Anvisa; 2024 [cited 2026 May 6]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/>
15. Moreira-Sousa D, Martins B, Aguiar A, Pinheiro M, Akkerman OW, Aksamit TR, et al. Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease refractory to guideline-based therapy: a systematic review. *Pulmonology*. 2026 Dec;32(1):2632467. doi: 10.1080/25310429.2026.2632467.
16. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Feb 15;175(4):367-416. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):744-745. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
17. Brasil. Ministério da Saúde. SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [cited 2026 May 6]. Available from: <https://sitetb.saude.gov.br/>
18. van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, Hoefsloot W, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*. 2009 Jun;64(6):502-506. doi: 10.1136/thx.2008.110957.
19. Santin M, Dorca J, Alcaide F, Gonzalez L, Casas S, Lopez M, et al. Long-term relapses after 12-month treatment for *Mycobacterium kansasii* lung disease. *Eur Respir J*. 2009 Jan;33(1):148-152. doi: 10.1183/09031936.00024008.
20. Sauret J, Hernández-Flix S, Castro E, Hernández L, Ausina V, Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months' chemotherapy. *Tuber Lung Dis*. 1995 Apr;76(2):104-108. doi: 10.1016/0962-8479(95)90550-2.

21. Ahn CH, Lowell JR, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA. Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Dec;128(6):1048-1050. doi: 10.1164/arrd.1983.128.6.1048.
22. British Thoracic Society, Research Committee. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax*. 1994 May;49(5):442-445. doi: 10.1136/thx.49.5.442.
23. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov 1;37(9):1178-1182. doi: 10.1086/378742.
24. Philley JV, Griffith DE. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015 Mar;36(1):79-90. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.005.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 492 p.
26. van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, et al; NTM-NET. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J*. 2018 Mar;51(3):1800170. doi: 10.1183/13993003.00170-2018.
27. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376.
28. Zweijpfenning S, Kops S, Magis-Escurra C, Boeree MJ, van Ingen J, Hoefsloot W. Treatment and outcome of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in a predominantly fibro-cavitary disease cohort. *Respir Med*. 2017 Oct;131:220-224. doi: 10.1016/j.rmed.2017.08.031.
29. Sauret J, Hernández-Flix S, Castro E, Hernández L, Ausina V, Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months' chemotherapy. *Tuberc Lung Dis*. 1995 Apr;76(2):104-108. doi: 10.1016/0962-8479(95)90550-2.
30. Santin M, Dorca J, Alcaide F, Gonzalez L, Casas S, Lopez M, et al. Long-term relapses after 12-month treatment for *Mycobacterium kansasii* lung disease. *Eur Respir J*. 2009 Jan;33(1):148-152. doi: 10.1183/09031936.00024008.



31. Mitchell JD, Bishop A, Cafaro A, Weyant MJ, Pomerantz M. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Thorac Surg.* 2008 Jun;85(6):1887-1892. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.041.



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 *rhl* 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 14º 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 *subsp. 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, Ciprofloxacin o	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, Faasumalie 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.



COINFEÇÃO TUBERCULOSE E HIV E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: otimização da terapia antirretroviral simultânea e manejo da Síndrome da Reconstituição Imune (IRIS)

Matheus Oliveira Bastos

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Rodrigo Escada

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Mayara Secco Torres da Silva

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Resumo

A coinfeção tuberculose-HIV permanece como importante desafio clínico e de saúde pública, especialmente em países de média e baixa renda. No Brasil, o aumento da proporção de casos de tuberculose em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), associado à persistência do diagnóstico tardio do HIV e às desigualdades sociais, reforça a necessidade de estratégias integradas de cuidado. Este artigo revisa aspectos epidemiológicos, imunopatogênicos, diagnósticos e terapêuticos da coinfeção HIV-TB, com ênfase nas interações medicamentosas entre antirretrovirais e tuberculostáticos, no manejo da síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) e nas políticas públicas implementadas no Sistema Único de Saúde (SUS). São discutidos avanços recentes, como a incorporação do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), do teste urinário LF-LAM para pessoas com imunossupressão avançada, da ampliação do acesso ao dolutegravir (DTG) e da implementação do tratamento preventivo da tuberculose com rifapentina e isoniazida (3HP). Destaca-se o papel central do SUS na incorporação tecnológica, na descentralização do cuidado e na articulação entre atenção primária e atenção especializada. Além disso, são abordados desafios persistentes relacionados à toxicidade medicamentosa, às interações farmacológicas, à tuberculose multirresistente e às dificuldades de adesão e retenção no cuidado. O artigo também enfatiza que o enfrentamento da tuberculose e da coinfeção HIV-TB exige ações intersetoriais voltadas ao combate às desigualdades sociais, incluindo estratégias de proteção social, segurança alimentar e apoio ao transporte, fundamentais para fortalecimento da cascata de cuidado e melhoria dos desfechos em saúde.

Palavras-chave: Tuberculose; HIV; terapia antirretroviral; síndrome inflamatória da reconstituição imune.

Abstract

Tuberculosis-HIV coinfection remains a major clinical and public health challenge, particularly in low- and middle-income countries. In Brazil, the increasing proportion of



tuberculosis cases among people living with HIV (PLHIV), combined with persistent late HIV diagnosis and social inequalities, highlights the need for integrated models of care. This article reviews epidemiological, immunopathogenic, diagnostic, and therapeutic aspects of HIV-TB coinfection, with emphasis on drug-drug interactions between antiretroviral and anti-tuberculosis therapies, the management of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), and public health policies implemented within the Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde – SUS). Recent advances are discussed, including the incorporation of rapid molecular testing for tuberculosis (Xpert MTB/RIF), the LF-LAM urine assay for individuals with advanced immunosuppression, expanded access to dolutegravir (DTG), and implementation of tuberculosis preventive therapy with rifapentine and isoniazid (3HP). The article highlights the central role of SUS in technological incorporation, decentralization of healthcare delivery, and integration between primary care and specialized services. Persistent challenges related to drug toxicity, pharmacological interactions, multidrug-resistant tuberculosis, and barriers to treatment adherence and retention in care are also addressed. Furthermore, the review emphasizes that controlling tuberculosis and HIV-TB coinfection requires intersectoral strategies aimed at addressing social determinants of health, including social protection policies, food security initiatives, and transportation support, which are essential to strengthen the continuum of care and improve health outcomes among socially vulnerable populations.

Keywords: Tuberculosis; HIV; antiretroviral therapy; immune reconstitution inflammatory syndrome.

Dos 10,7 milhões de novos diagnósticos de tuberculose em 2024 no mundo, 5,8% ocorreram em pessoas vivendo com HIV (PHIV). Em alguns países, sobretudo na África Subsaariana, essa proporção ultrapassou 50% dos novos diagnósticos. Apesar de uma redução de 76% da mortalidade por tuberculose em PHIV entre 2010 e 2024, essa continua sendo a principal causa de morte PHIV, com 150.000 óbitos no mundo no mesmo ano. A estratégia global para o fim da tuberculose (do inglês *The End TB Strategy*) prevê diversas iniciativas para a redução de incidência e mortalidade por tuberculose, contando com medidas específicas para PHIV, como expansão do acesso a tratamento preventivo de tuberculose nesta população, incorporação de novos métodos diagnósticos para pessoas com doença avançada pelo HIV, como o antígeno urinário para diagnóstico de tuberculose (TB-LAM), e diretrizes terapêuticas que antecipam o início da terapia antirretroviral (TARV) em pessoas com coinfeção tuberculose-HIV^{1,2}.

No Brasil, a proporção de coinfeção tuberculose-HIV teve ascensão nos últimos anos, alcançando a marca de 11,4% entre os novos diagnósticos de tuberculose em 2024. Essa população ainda enfrenta cobertura subótima de TARV (57%) e alta mortalidade

(19,6%). Esse aumento pode ser reflexo da maior proporção de testagem para HIV nos indivíduos recém-diagnosticados com tuberculose, porém indica a importância da epidemia de HIV para o controle da tuberculose no país e os desafios clínicos e programáticos para o manejo simultâneo de ambas as condições. No Brasil, assim como em outros países da América Latina, é frequente a apresentação tardia para o cuidado do HIV, com muitos indivíduos diagnosticando o HIV ou iniciando TARV já com doença avançada (contagem de Linfócitos T CD4 menor do que 200 células/mm³). Em 2022, 28,7% das PHIV recém-diagnosticadas no Brasil tiveram primeiro CD4 menor que 200 cél./mm³ e 48,2% menor que 350 cél./mm³, situação com alto risco de doenças oportunistas, incluindo a tuberculose ³. Dentre as medidas para o enfrentamento dessa sindemia no Brasil, destaca-se iniciativa recente do Ministério da Saúde de incluir recursos no Sistema de Monitoramento Clínico de PHIV (SIMC) para identificar e intervir sobre o tratamento preventivo de tuberculose nessa população, bem como priorizar o início de TARV em PHIV com diagnóstico de tuberculose, respeitadas as devidas indicações ⁴. Além disso, a incorporação e ampliação dos testes de liberação de interferon-gama para tuberculose no Sistema Único de Saúde (SUS) e também sua inclusão no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar, também contribui para avanços programáticos no controle da tuberculose.

O estado do Rio de Janeiro é desproporcionalmente afetado pela tuberculose em comparação com as outras unidades federativas, atingindo o segundo maior coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil, próximo de 75 novos diagnósticos por 100 mil habitantes-ano ⁴. Atualmente no município do Rio de Janeiro, houve progresso no acesso ao diagnóstico e tratamento de tuberculose e HIV por meio da descentralização para a Atenção Primária e Saúde (APS), local para acolhimento e coordenação do cuidado. No entanto, pessoas com diagnóstico de coinfeção HIV-Tuberculose devem ser encaminhadas à atenção especializada para seguimento conjunto do especialista devido à complexidade do manejo ⁵. No estado do Rio de Janeiro, a incorporação de auxílios para alimentação destinados a pessoas com tuberculose e de transporte para pessoas com tuberculose e HIV configura estratégia intersetorial relevante para redução de barreiras socioeconômicas de acesso aos serviços de saúde, podendo contribuir para o fortalecimento da cascata de cuidado e para a melhoria da vinculação, retenção e adesão terapêutica entre pessoas com coinfeção HIV-tuberculose.



Imunopatogênese da tuberculose em PVHIV

As manifestações clínicas da tuberculose estão diretamente relacionadas à resposta imune do hospedeiro. Após a primo-infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* por via respiratória, a maioria dos indivíduos imunocompetentes é capaz de controlar a infecção por meio da ativação macrofágica e formação de granulomas eficientes, permanecendo como portadores assintomáticos, quadro conhecido como tuberculose latente. O déficit da imunidade celular mediada por linfócitos T CD4, como no caso da infecção pelo HIV, incorre em menor produção de citocinas pró-inflamatórias, sobretudo interferon-gama, que seriam responsáveis por ativar macrófagos teciduais. O resultado disso é o controle menos eficiente da infecção por *M. tuberculosis*, levando à formação de granulomas menos organizados, com menos linfócitos T CD4, macrófagos com fagocitose ineficiente, e facilitando a disseminação da bactéria por contiguidade ou via hematogênica ^{1,6}.

A contagem de linfócitos T CD4 está diretamente relacionada ao risco de desenvolver tuberculose e às suas manifestações clínicas. PHIV com contagens de CD4 maiores que 350 células/mm³ em regiões com média ou alta carga de tuberculose apresentam risco maior do que a população geral de desenvolver tuberculose, porém em geral as manifestações clínicas são similares. Valores mais baixos de CD4 estão relacionados à elevação significativa no risco de adoecimento, em geral com manifestações clínicas atípicas e maior gravidade. Consequentemente, esses indivíduos frequentemente são paucibacilares e se apresentarem mais frequentemente com formas extra-pulmonares ou disseminadas, que representam muitas vezes um desafio do ponto de vista diagnóstico ^{7,8}.

Manifestações clínicas e diagnóstico de tuberculose em PVHIV

Em PHIV com CD4 > 350 células/mm³, a apresentação mais comum de tuberculose é pulmonar com doença predominante em lobos superiores e presença de cavitações. Esses indivíduos habitualmente são bacilíferos e não costumam evoluir para formas disseminadas caso estejam sob uso de TARV e recebendo diagnóstico e tratamento oportuno da tuberculose. O diagnóstico envolve radiografia ou tomografia de tórax com



os achados supracitados, mas é essencial confirmação microbiológica por meio de baciloscopia, cultura para micobactérias e teste rápido molecular de tuberculose (TRM-TB) em material respiratório, principalmente o escarro espontâneo. PHIV em fase de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), sobretudo naqueles com CD4 menor que 200 cél./mm³, apresentam menor frequência de tuberculose pulmonar cavitária, predominando as manifestações radiológicas de nódulos centro lobulares, infiltrados com árvore em brotamento, linfonodomegalia mediastinal e derrame pleural. Infiltrado pulmonar miliar também é uma apresentação clínica relevante nessa população, sobretudo naqueles com CD4 < 50 cél./mm³. Esses indivíduos são mais comumente paucibacilares, portanto pode ser necessário escarro induzido ou broncoscopia para diagnóstico microbiológico. Manifestações extra-pulmonares também são mais frequentes nessa população, como tuberculose ganglionar, pleural, pericárdica, peritoneal, vertebral, cutânea, ocular, meníngea ou formas disseminadas. Para o diagnóstico das formas extra-pulmonares, além do exame clínico e exames de imagem específicos, é importante coleta de material do sítio suspeito, com a realização dos mesmos exames microbiológicos supracitados nas respectivas amostras biológicas (linfonodo, líquido serosos, líquido, entre outros) ^{1,9}. Ocasionalmente, pode ser necessária a realização de procedimentos invasivos, com ou sem auxílio de radiointervenção, para possibilitar a biópsia de linfonodos intra-cavitários ou outros tecidos profundos.

Em PHIV com imunossupressão avançada admitidos em hospitais, a presença de micobacteremia é relevante e está associada a alta mortalidade. Um estudo realizado no Rio de Janeiro demonstra que, no primeiro ano após diagnóstico de tuberculose em PHIV, as maiores taxas de mortalidade se concentraram nos três primeiros meses, frequentemente devido à complicação por infecção bacteriana associada ¹⁰, que sempre deve ser investigada. Em situações mais graves, a pessoa pode se apresentar ao sistema de saúde com quadro de sepse, necessidade de ventilação mecânica, pancitopenias por disfunção medular, hepatoesplenomegalia, entre outros sinais de gravidade e/ou disseminação da doença. Nesse sentido, PHIV e imunossupressão relacionada devem ser submetidos a coleta de hemocultura para micobactérias ou baciloscopia e, de acordo com avaliação clínica, cultura para micobactérias do aspirado de medula óssea. Apesar de importantes para o diagnóstico, esses exames não devem atrasar o tratamento, que pode ser iniciado empiricamente em casos graves. Devido a possibilidade de coinfeções ou

diagnóstico diferencial amplo, é importante que as amostras sejam enviadas para investigação de outros micro-organismos, como micobactérias não tuberculosas (MNT), infecções fúngicas (com destaque para histoplasmose disseminada), leishmaniose visceral, e neoplasias, como linfoma e doenças relacionadas herpesvírus-8 ¹¹.

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda o teste de fluxo lateral para detecção do antígeno lipoarabinomanano em amostra de urina (LF-LAM) em todas as PHIV com sintomas de tuberculose, independente do CD4. A eliminação de lipoarabinomanano pela urina ocorre em situações de micobacteremia, portanto este exame apresenta alta especificidade para o diagnóstico de tuberculose (>90%), no entanto sua sensibilidade é limitada pelo valor de CD4, sendo próxima de 16% em PHIV com $CD4 > 200 \text{ cél./mm}^3$ e 54% naqueles com $CD4 < 100 \text{ cél./mm}^3$ ^{1,8,12}. Por se tratar de um teste rápido que pode ser feito de forma descentralizada, aumentando de forma significativa o rendimento no diagnóstico da tuberculose em pessoas com imunossupressão avançada. É importante destacar que, mesmo com LF-LAM reagente, é essencial que sejam realizados exames necessários para realizar o diagnóstico microbiológico, tendo em vista que esse exame também pode ser reagente em casos de infecções por outras MNT, sobretudo complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, mais frequente em faixas de $CD4 < 50 \text{ cél./mm}^3$. Além disso, o TRM-TB e a cultura identificam a resistência aos tuberculostáticos, possibilitando eventual ajuste do esquema terapêutico em algumas situações clínicas. Ainda assim, o resultado reagente do LF-LAM já autoriza o início da terapêutica para tuberculose e, caso não seja possível o diagnóstico microbiológico e persista a suspeita de MNT, deve-se considerar tratamento empírico nessas situações.

Na última década, houve significativo progresso nos exames diagnósticos da tuberculose, muitos dos quais estão sendo implementados pelo Ministério da Saúde. O TRM-TB classicamente feito por meio do Xpert MTB/RIF® oferece diagnóstico molecular rápido de tuberculose em diversos materiais clínicos e identifica resistência a rifampicina. Atualmente também está disponível o Xpert MTB/RIF Ultra®, que tem maior sensibilidade, capaz de detectar traços de *M. tuberculosis*, achado que deve ser valorizado em PHIV. As técnicas de cultura também avançaram e, atualmente, além dos meios sólidos classicamente empregados (Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh), também está disponível a tecnologia de cultura líquida por meio do tubo de meio de cultura com

indicador do crescimento de micobactérias (BD MGIT®), possibilitando crescimento bacteriano mais rápido. As tecnologias moleculares também avançaram, e o uso de Teste de hibridação com sonda em linha – do inglês *Line Probe Assay* (LPA) também já está disponível e fornece informações sobre a sensibilidade às drogas de primeira e segunda linha de maneira mais veloz que os testes de sensibilidade tradicionais ¹³.

Aspectos terapêuticos: Principais antirretrovirais e interações medicamentosas

Recomendação atual do Ministério da Saúde e Dolutegravir

Atualmente o esquema básico para início de TARV em pessoas recém-diagnosticadas com HIV no Brasil é a combinação de dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo – ITRN (tenofovir desoproxil fumarato 300 mg e lamivudina 300 mg em comprimido coformulado, TDF/3TC) e um inibidor de integrase – INSTI (dolutegravir 50 mg, DTG). Essa combinação apresenta alta eficácia virológica com redução rápida de carga viral, alta barreira genética, baixa incidência de eventos adversos e poucas interações medicamentosas ^{9,14,15}.

O esquema básico de tuberculose recomendado pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde do Brasil é a conformulação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE) por 2 meses, seguido de 4 meses de rifampicina com isoniazida (exceto quando do acometimento de sistema nervoso central e/ou osso, quando o tratamento total deve ser estendido para 12 meses) devido à sua maior eficácia e comodidade posológica comparada a esquemas alternativos, sendo seu principal componente a rifampicina ¹⁶. Em PHIV o uso rotineiro de piridoxina está recomendado em todas as PHIV devido ao maior risco de neuropatia periférica pela isoniazida. Esquemas alternativos para tratamento da tuberculose são previstos de acordo com os protocolos nacionais para hepatopatas ou pessoas com intolerância a determinada droga do esquema. Vale ressaltar que, em caso de tratamento sem o uso da rifampicina, a duração da terapêutica deve ser estendida para 12 meses. Em casos graves e contraindicação ao uso de medicamentos por via oral, pode-se considerar esquema terapêutico intravenoso composto por quinolona (levofloxacino ou moxifloxacino), linezolida, amicacina e/ou carbapenêmico associado ao ácido clavulânico, ressaltando-se

que a escolha deve ser orientada pelos princípios do uso racional de antimicrobianos, com atenção às interações medicamentosas e aos efeitos adversos inerentes a essas drogas ¹⁷.

Durante o seguimento clínico, devem ser monitoradas interações medicamentosas, eventos adversos clínicos e laboratoriais, evolução de peso corporal (considerando necessidade de ajuste posológico dos tuberculostáticos em caso de peso inferior a 50 kg ou superior a 70 kg) e busca ativa de sinais/sintomas de falha terapêutica, síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) e toxicidade medicamentosa. O uso de inibidores de bomba de prótons, como o omeprazol e o pantoprazol, devem ser evitados, pois prejudicam a absorção da rifampicina. Os profissionais devem orientar os sinais/sintomas mais frequentemente relacionados ao uso do esquema tuberculostático, incluindo náuseas/vômitos, neuropatia periférica, epigastralgia, alteração na coloração da urina.

De forma geral, os ITRN não apresentam interações medicamentosas relevantes com os tuberculostáticos e habitualmente podem ser usados em combinação com o esquema básico de tuberculose. Estudos de farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) demonstram redução dos níveis séricos de DTG quando co-administrado com rifampicina devido à indução de UGT1A1 e CYP3A, aumentando o metabolismo do antirretroviral ¹⁸. Esses dados inicialmente motivaram a contraindicação ao uso concomitante de ambas as medicações, de modo que até 2019 o tratamento antirretroviral de pessoas com tuberculose-HIV era baseado no uso de esquemas contendo a dupla de ITRN associado a efavirenz (EFV) ou raltegravir (RAL). No entanto, estudos de PK/PD e estudos clínicos mais recentes demonstram que o uso de DTG em dose dobrada (50 mg de 12 em 12 horas) é capaz de atingir níveis séricos adequados e boa eficácia clínica mesmo na coadministração com rifampicina ^{15,19}. Esses dados embasam a recomendação atual do Ministério da Saúde de que o esquema de TARV recomendado para PHIV com tuberculose é com TDF/3TC + DTG, independentemente do valor de CD4+, sendo que o último deve ser administrado de 12 em 12 horas, quando em uso de rifampicina. O DTG deve permanecer em dose dobrada até 15 dias após o fim do tratamento da tuberculose ⁹. Em caso de impossibilidade de via oral, o DTG pode ser administrado por via enteral.



Inibidores de protease

Os inibidores de protease – IP (lopinavir, atazanavir, darunavir e ritonavir) foram a primeira classe a aumentar significativamente a expectativa de vida de PHIV em estudos clínicos, por isso inauguraram o que ficou conhecido como terapia antirretroviral altamente ativa. No entanto, devido a nível sérico errático da maioria das medicações desta classe, é necessário o uso do ritonavir como *booster* farmacológico, pois apresenta forte inibição da CYP3A4²⁰. Como a rifampicina é uma forte indutora da CYP3A4, ela pode reduzir o nível sérico dos inibidores de protease com risco de falha virológica e emergência de resistência viral^{21–23}. No passado, devido às escassas opções terapêuticas e a maior frequência de PHIV com resistência viral, que necessitaram de IP para composição de esquema terapêutico, utilizava-se dose aumentada de lopinavir/ritonavir com rifampicina durante o tratamento de tuberculose²⁴. Devido ao melhor perfil de segurança e maior barreira genética, o IP de escolha no Brasil e no mundo é o darunavir/ritonavir e a recomendação atual para PHIV com tuberculose que necessitam de IP no seu esquema é alteração do esquema tuberculostático para alternativas sem rifampicina, como a substituição por rifabutina ou quinolona. Vale ressaltar que, em caso de impossibilidade de via oral, a administração dos IP/r por sonda é contra-indicada.

Efavirenz

O efavirenz é um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo que era parte do esquema básico de TARV até a implementação do DTG em 2018. A mudança foi motivada pela elevada resistência primária a esse antirretroviral em PHIV virgens de tratamento, sua baixa barreira genética, bem como ocorrência de eventos adversos neuropsiquiátricos no seu uso¹⁴. Atualmente, o efavirenz é considerado alternativa ao DTG em PHIV com tuberculose, podendo ser administrado em sua dose habitual devido à sua baixa interação com tuberculostáticos e posologia confortável, com tomada única diária em comprimido coformulado com TDF/3TC. No entanto, devido à baixa barreira genética, está contraindicado em PHIV com falha virológica prévia, e é importante que seu uso seja amparado por genotipagem pré-tratamento^{25–27}.





Raltegravir

O raltegravir é um INSTI com barreira genética menor do que o DTG. Seu uso foi recomendado pelo Ministério da Saúde em PHIV com tuberculose, com dados do estudo de fase 2 ANRS 12180 (Reflate TB), conduzido no Brasil, demonstrando não inferioridade em relação ao efavirenz ²⁸, o que não foi confirmado durante o estudo de fase 3 ANRS 12300 (Reflate TB 2), no qual se discute o uso do raltegravir apenas em casos selecionados ²⁹. Após a incorporação do DTG nas diretrizes nacionais, e dados demonstrando a possibilidade de sua administração em dose ajustada junto à rifampicina, o uso do raltegravir não é mais indicado habitualmente.

Rifabutina

A rifabutina é uma rifamicina de eficácia esperada similar à da rifampicina, porém com menor potencial de indução da CYP3A4 ³⁰. Seu uso está recomendado para PHIV que necessitam de IP no seu esquema de TARV, seja por resistência viral ou outras contraindicações ao efavirenz e os INI. Seu menor potencial de indução da CYP3A4 possibilita o uso concomitante com os IP ^{31–33}. Seu uso atualmente está limitado pela baixa disponibilidade da medicação no mercado, com períodos de indisponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, não há comprimido coformulado de rifabutina com outros tuberculostáticos, o que eleva significativamente a carga de comprimidos e pode dificultar a adesão ao tratamento.

Casos especiais

Disfunção renal

A disfunção renal é frequente em PHIV, seja lesão renal aguda secundária a infecções bacterianas, nefrotoxicidade medicamentosa (TDF, anfotericina, cotrimoxazol, entre outros), nefropatia pelo HIV, ou mesmo doença renal crônica pelo envelhecimento e presença de comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, entre outras). O tratamento da tuberculose em PHIV com disfunção é desafiador, pois existe contraindicação relativa ao uso do TDF, componente essencial do esquema básico, em pessoas com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min ³⁴. Além das correções de dose para função renal necessárias para os antirretrovirais e para os



tuberculostáticos (nesse caso com TFG < 30 mL/min), idealmente o TDF deve ser substituído. As principais alternativas ao TDF são a zidovudina (AZT) e o abacavir (ABC), antirretrovirais menos eficazes com mais eventos adversos. O uso de esquema sem ITRN é possível, como a combinação de DTG com Darunavir/ritonavir, no entanto nesse caso a rifampicina precisa ser substituída por rifabutina ou quinolona, o que aumenta a carga de comprimidos tuberculostáticos, e possivelmente diminui a eficácia do esquema (no caso de esquema sem rifamicina). Atualmente, PHIV com disfunção renal podem se beneficiar de terapia dupla com lamivudina e dolutegravir, porém esse esquema não está recomendado rotineiramente para PHIV com coinfeção por tuberculose, devido à ausência de estudos clínicos ⁹.

Gestantes

Gestantes vivendo com HIV com coinfeção com tuberculose devem ser acompanhadas em serviços especializados com equipe multidisciplinar e experiência na condução de ambas as condições nessa população. O esquema RIPE é seguro nesta população e piridoxina deve ser prescrita de maneira rotineira. Os antirretrovirais mais comumente empregados em PHIV com coinfeção por tuberculose (ITRN, DTG e efavirenz) são seguros na gestação, portanto a recomendação de TARV em gestantes é a mesma que em outras PHIV, preferencialmente com TDF/3TC e DTG dose dobrada ³⁵. Dados preliminares de um estudo de gestantes vivendo com HIV em Botswana demonstraram aumento do risco de defeitos do tubo neural em gestantes expostas ao DTG, porém os dados foram atualizados e demonstrou-se que essa associação não apresentava significância estatística ³⁶. Estudos subsequentes reforçaram a segurança do DTG na gestação ³⁷.

Tuberculose multirresistente (MDR)

Atualmente, a depender da gravidade clínica, os esquemas para tuberculose MDR envolvem a combinação de bedaquilina, linezolida, terizidona e levofloxacino ou de bedaquilina, pretomanida e linezolida. Do ponto de vista das interações medicamentosas, a mais importante é entre efavirenz e bedaquilina, com risco de redução do nível sérico de bedaquilina pela moderada indução de CYP3A4 ^{38,39}. Os IP podem aumentar o nível sérico da bedaquilina pela forte inibição de CYP3A4, no entanto, esta interação não

contraindica o uso concomitante dessas medicações, desde que haja monitoramento eletrocardiográfico adequado pelo risco de alargamento de intervalo QT pela bedaquilina^{40,41}. A tabela 1 sintetiza as principais interações medicamentosas entre as classes de antirretrovirais e os tuberculostáticos utilizados no contexto da coinfeção HIV-TB. Contudo, é de extrema importância ressaltar que o manejo das interações medicamentosas entre os esquemas tuberculostáticos e a terapia antirretroviral deve ser invariavelmente discutido em conjunto com o infectologista de referência.

Tabela 1 - Interações medicamentosas entre antirretrovirais e tuberculostáticos na coinfeção HIV-TB

ARVs organizados por classe. Tuberculostáticos: rifampicina (R), rifabutina (Rfb), rifapentina (Rpt/3HP), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E), bedaquilina (Bdq), linezolida (Lzd), moxifloxacino (Mfx), clofazimina (Cfz).

Antirretroviral	Classe	Tuberculostático	Mecanismo de Interação	Impacto no Nível Sérico	Conduta Recomendada
ITRN — Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo					
TDF / 3TC	ITRN	Rifampicina	Sem interação farmacocinética relevante (clearance renal, independente de CYP)	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão. Esquema de primeira escolha para PVHIV com TB.
TDF / 3TC	ITRN	Rifabutina	Sem interação farmacocinética relevante	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão.
TDF / 3TC	ITRN	Rifapentina (3HP)	Indução mínima de UGT/CYP (dose semanal); efeito muito menor que rifampicina diária	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão. 3HP é o esquema preferencial de TPT para PVHIV em uso de DTG ou TDF/3TC.
TDF / 3TC	ITRN	Isoniazida / Pirazinamida / Etambutol	Sem interação farmacocinética relevante	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão.
AZT	ITRN	Rifampicina	Indução da glucuronidação (UGT) → ↑ metabolismo do AZT	↓ AZT ~35%	[AJUSTE DE DOSE] Monitorar eficácia virológica (CV 4-8 sem). Preferir TDF/3TC sempre que possível.
AZT	ITRN	Isoniazida	Toxicidade neurológica aditiva (neuropatia periférica)	Risco tóxico ↑	[MONITORAR] Monitorar neuropatia. Piridoxina 50mg/dia obrigatória. Preferir TDF/3TC.
AZT	ITRN	Linezolida	Mielossupressão aditiva: anemia, leucopenia e trombocitopenia por ambos	Toxicidade de ↑↑	[CONTRAINDICADO] EVITAR. Substituir AZT por TDF ou ABC. Se impossível: hemograma semanal.
INNTR — Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo					
Efavirenz (EFV)	INNTR	Rifampicina	Indução de CYP3A4/CYP2B6 pela rifampicina → ↑ metabolismo do EFV (efeito moderado pela auto-indução do EFV)	↓ EFV leve	[MONITORAR] Manter 600mg/dia (não aumentar). Genotipagem pré-tratamento obrigatória. Dados clínicos favoráveis.

Antirretroviral	Classe	Tuberculostático	Mecanismo de Interação	Impacto no Nível Sérico	Conduta Recomendada
Efavirenz (EFV)	INNTR	<i>Rifabutina</i>	EFV induz CYP3A4 → ↑ metabolismo da rifabutina	↓ Rfb	[AJUSTE DE DOSE] Aumentar Rfb para 450mg/dia (vs padrão 300mg/dia). Monitorar eficácia antituberculosa.
Efavirenz (EFV)	INNTR	<i>Bedaquilina</i>	Indução moderada de CYP3A4 pelo EFV → ↑ metabolismo da bedaquilina	↓↓ Bdq ~44%	[CONTRAINDICADO] CONTRAINDICADO. Risco de subterapia e falha do esquema MDR. Substituir EFV por DTG.
INSTI — Inibidores de Integrase					
Dolutegravir (DTG)	INSTI	<i>Rifampicina</i>	Indução de UGT1A1 e CYP3A4 → ↑ metabolismo do DTG	↓↓ DTG ~57%	[AJUSTE DE DOSE] DTG 50mg 12/12h (dose dobrada). Retornar ao padrão 15 dias após término da TB. Verificar CV em 4 semanas.
Dolutegravir (DTG)	INSTI	<i>Rifabutina</i>	Indução leve de UGT1A1 pela rifabutina	↓ DTG leve	[SEM AJUSTE] Dose padrão 50mg/dia. Sem ajuste necessário.
Dolutegravir (DTG)	INSTI	<i>Rifapentina (3HP)</i>	Indução mínima de UGT1A1/CYP3A4 (dose semanal); efeito muito menor que rifampicina diária	↓ DTG mínimo	[SEM AJUSTE] Dose padrão 50mg/dia. SEM ajuste (diferente da rifampicina diária). 3HP é seguro com DTG padrão.
Dolutegravir (DTG)	INSTI	<i>Isoniazida / Pirazinamida / Etambutol</i>	Sem interação farmacocinética relevante	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão. TDF/3TC + DTG + RIPE é o esquema de referência para TB-HIV.
Raltegravir (RAL)	INSTI	<i>Rifampicina</i>	Indução de UGT1A1 pela rifampicina → ↑ metabolismo do RAL	↓↓ RAL ~61%	[CONTRAINDICADO] EVITAR. Preferir DTG 50mg 12/12h. Se RAL indispensável: 800mg 12/12h, mas NÃO é recomendado rotineiramente.
Raltegravir (RAL)	INSTI	<i>Rifabutina</i>	Sem interação farmacocinética clinicamente relevante	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão 400mg 12/12h.
IP/r — Inibidores de Protease Potenciados com Ritonavir					
Darunavir/r (DRV/r)	IP/r	<i>Rifampicina</i>	CYP3A4: indução pela rifampicina prevalece sobre inibição pelo ritonavir → ↓ acentuado do DRV	↓↓↓ DRV >80%	[CONTRAINDICADO] CONTRAINDICADO. Substituir rifampicina por rifabutina 150mg/dia OU quinolona no esquema TB.

Antirretroviral	Classe	Tuberculostático	Mecanismo de Interação	Impacto no Nível Sérico	Conduta Recomendada
Darunavir/r (DRV/r)	IP/r	<i>Rifabutina</i>	Ritonavir inibe CYP3A4 → ↑ acentuado dos níveis de rifabutina (~3x)	↑↑ Rfb	[AJUSTE DE DOSE] Rfb 150mg/dia (reduzir dose vs padrão 300mg). Monitorar uveíte, artralgias e leucopenia.
Darunavir/r (DRV/r)	IP/r	<i>Bedaquilina</i>	Ritonavir inibe CYP3A4 → ↑ exposição à bedaquilina; risco de prolongamento QTc	↑ Bdq	[MONITORAR] Usar com cautela. ECG basal e a cada 2 semanas. Suspender se QTc ≥500ms.
Lopinavir/r (LPV/r)	IP/r	<i>Rifampicina</i>	CYP3A4: indução pela rifampicina > inibição pelo ritonavir → ↓ acentuado do LPV	↓↓↓ LPV >75%	[CONTRAINDICADO] CONTRAINDICADO. Substituir rifampicina por rifabutina 150mg/dia.
Lopinavir/r (LPV/r)	IP/r	<i>Rifabutina</i>	Ritonavir inibe CYP3A4 → ↑ níveis de rifabutina	↑↑ Rfb	[AJUSTE DE DOSE] Rfb 150mg/dia. Monitorar toxicidade da rifabutina.
Atazanavir/r (ATV/r)	IP/r	<i>Rifampicina</i>	Mesmo mecanismo dos demais IP/r (indução CYP3A4 pela rifampicina)	↓↓↓ ATV	[CONTRAINDICADO] CONTRAINDICADO. Substituir por rifabutina 150mg/dia.
Atazanavir/r (ATV/r)	IP/r	<i>Rifabutina</i>	Ritonavir inibe CYP3A4 → ↑ níveis de rifabutina	↑↑ Rfb	[AJUSTE DE DOSE] Rfb 150mg/dia. Monitorar toxicidade.
ATENÇÃO ESPECIAL — Interações com Bedaquilina (esquemas TB-MDR/XDR)					
Bedaquilina (Bdq)	TB-MDR	<i>Efavirenz</i>	Indução moderada de CYP3A4 pelo EFV → ↑ metabolismo da bedaquilina	↓↓ Bdq ~44%	[CONTRAINDICADO] CONTRAINDICADO. Risco de subterapia e falha terapêutica. Substituir EFV por DTG.
Bedaquilina (Bdq)	TB-MDR	<i>Qualquer IP/r</i>	Ritonavir/cobicistate inibe CYP3A4 → ↑ exposição à bedaquilina e risco de QTc prolongado	↑ Bdq	[MONITORAR] Usar com cautela. ECG basal + a cada 2 semanas. Suspender se QTc ≥500ms.
Bedaquilina (Bdq)	TB-MDR	<i>Moxifloxacino</i>	Prolongamento do QTc aditivo (independente de interação farmacocinética)	QTc ↑↑ aditivo	[CONTRAINDICADO] EVITAR se QTc basal >450ms. Se indispensável: ECG a cada 2 semanas. Suspender se QTc ≥500ms.
Bedaquilina (Bdq)	TB-MDR	<i>Clofazimina</i>	Prolongamento aditivo de QTc; resistência cruzada potencial via mutações em Rv0678	QTc ↑ aditivo	[MONITORAR] Monitorar ECG (basal e a cada 4 semanas). Suspender se QTc ≥500ms. Vigilância para Rv0678.

Antirretroviral	Classe	Tuberculostático	Mecanismo de Interação	Impacto no Nível Sérico	Conduta Recomendada
Bedaquilina (Bdq)	TB-MDR	<i>Dolutegravir (DTG)</i>	Sem interação farmacocinética clinicamente relevante documentada	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Combinação segura. Monitorar QTc conforme protocolo padrão da bedaquilina.

Legenda

	CONTRAINDICADO: combinação deve ser evitada; substituir fármaco
	AJUSTE DE DOSE: alterar posologia de um ou ambos os fármacos
	MONITORAR: uso possível com vigilância clínica/ECG/laboratorial
	SEM AJUSTE: dose padrão; sem interação clinicamente relevante

Notas clínicas: (1) DTG 50mg 12/12h durante todo o tratamento com rifampicina; retornar à dose padrão 15 dias após término; verificar carga viral em 4 semanas. (2) PVHIV em uso de qualquer IP/r com rifampicina: CONTRAINDICADO — substituir por rifabutina 150mg/dia. (3) Bedaquilina: ECG basal obrigatório; monitorar a cada 2 semanas se combinada com IP/r ou moxifloxacino; suspender se QTc ≥ 500 ms. (4) Piridoxina 50mg/dia obrigatória para todas as PVHIV em uso de isoniazida. (5) Rifapentina semanal (3HP) NÃO requer ajuste de dose do DTG — diferentemente da rifampicina diária.

Fontes: MS — PCDT Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 2 (2024); Meintjes G & Maartens G. *NEJM* 2024;391:343-355; Dooley KE et al. *Clin Infect Dis* 2020;70:549-556; Barcelo C et al. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2690-2697; Svensson EM et al. *AAC* 2013;57:2780-2787; WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4 (2025).

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI)

A SIRI consiste numa inflamação localizada ou sistêmica consequente de recuperação imune provocada pelo início (em PHIV virgens de tratamento) ou reinício (em PHIV em descontinuação de seguimento) de TARV. Nas primeiras semanas a meses após o início de TARV, pode haver surgimento de novas doenças oportunistas que estavam assintomáticas ou oligossintomáticas (SIRI por desmascaramento) ou piora de doenças oportunistas previamente diagnosticadas (SIRI paradoxal). PHIV com $CD4 < 200$ cél./mm³ estão sob maior risco, e a tuberculose é uma das principais condições cuja piora clínica por SIRI pode incorrer em complicações e óbito, sobretudo em indivíduos com tuberculose no sistema nervoso central⁴². Não há consenso sobre critérios objetivos para diagnosticar essa síndrome, mas há estudos que propõem que, além da piora clínica, seja evidenciada queda de carga viral do HIV de pelo menos 1 log₁₀ ou aumento de CD4⁴³. Como pode ter diversas manifestações clínicas a depender da doença oportunista

causadora e do órgão acometido, o diagnóstico costuma ser de exclusão, após descartar outras causas de piora clínica.

O diagnóstico diferencial da SIRI é amplo, e deve ser diferenciado de piora clínica por outras doenças oportunistas, falha terapêutica da tuberculose (má adesão, interações medicamentosas, resistência aos tuberculostáticos), outras infecções ou etiologias não infecciosas. Eventualmente, a SIRI pode ter como única manifestação a febre. Em pacientes hospitalizados, a ocorrência de nova febre deve ensejar investigação de infecções relacionadas à assistência à saúde (pneumonia nosocomial, infecção primária de corrente sanguínea por acessos vasculares, entre outras), além da investigação dos outros diagnósticos diferenciais supracitados. Diversos exames complementares podem auxiliar nessa investigação, como hemoculturas para bactérias aeróbias e anaeróbias, hemoculturas para fungos, hemoculturas para micobactérias, bem como hemograma, bioquímica e exames de imagem a depender das manifestações clínicas. Na SIRI por tuberculose, o diagnóstico diferencial envolve a falha terapêutica ou manifestação de nova infecção oportunista, sendo importante a coleta de novos exames microbiológicos, como escarro, líquido, ou outros materiais a depender do órgão acometido. Em pacientes com surgimento de nova linfonodomegalia, é importante aspirado e biópsia de linfonodo com baciloscopia, TRM-TB, cultura para micobactéria e fungos, além do histopatológico. Neste caso, além de confirmar ou descartar piora por tuberculose e ter o teste de sensibilidade, também é investigado MNT, fungos e doenças linfoproliferativas⁴⁴.

O manejo da SIRI consiste no início ou manutenção do tratamento da doença oportunista causadora. Para alívio sintomático, o uso de antitérmicos, anti-inflamatórios ou corticoesteroides pode ser empregado. Em casos ameaçadores à vida, principalmente na SIRI por tuberculose em sistema nervoso central, o uso de doses equivalentes de prednisona de 1 – 2 mg/kg/dia está recomendado, com posterior desmame conforme tolerância e resposta clínica⁴⁵. A suspensão do antirretroviral é controversa e não deve ser feita de maneira rotineira. Uma estratégia de prevenção estudada é o uso de corticoesteroides iniciados concomitante à TARV em PHIV de alto risco de SIRI por tuberculose, porém esta conduta não está recomendada na maioria das diretrizes⁴⁶.



Tempo de início de TARV em pessoas com diagnóstico de Tuberculose

O risco de SIRI e a toxicidade medicamentosa combinada dos tuberculostáticos com os antirretrovirais antigos gerou por muitos anos incertezas sobre o melhor momento para início de TARV após o início de tuberculostáticos. Esses riscos potenciais, quando contrabalanceados com a piora da imunossupressão e o surgimento de novas doenças oportunistas, torna a decisão especialmente difícil em PHIV com imunossupressão avançada.

Três estudos clínicos que endereçaram essa questão demonstraram que é seguro o início precoce de TARV em PHIV com tuberculose, e que, em PHIV com $CD4 < 50$ células/mm³, o início tardio (após 8 semanas de tuberculostáticos) esteve associado a maior mortalidade⁴⁷⁻⁴⁹. Uma revisão sistemática demonstrou ainda que o início de TARV em menos de 4 semanas do início de tuberculostáticos esteve associada a menor ocorrência de eventos definidores de AIDS independente da faixa de $CD4$ ⁵⁰. Esses dados não se confirmaram em PHIV com diagnóstico de tuberculose meníngea, nos quais o início de TARV deve ser postergado para 4 a 6 semanas após o início de tuberculostáticos⁵¹.

A partir dos dados supracitados e para incentivar o engajamento e adesão precoce à TARV, o Ministério da Saúde atualmente recomendada que PHIV recém-diagnosticado com coinfeção por tuberculose não-meníngea iniciem TARV em até 7 dias após o início de tuberculostáticos⁹.

Prevenção

A prevenção da tuberculose globalmente envolve estratégias multimodais, interdisciplinares e intersetoriais. O Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública do Ministério da Saúde propõe ações para garantia de direitos humanos e sociais, redução das desigualdade, garantia de habitação, renda e moradia, acesso a prevenção em saúde, acesso a estratégias de redução de danos, diagnóstico e tratamento precoces, acesso à tecnologia nos serviços de saúde e laboratórios e educação continuada⁵². A tuberculose segue como uma consequência da desigualdade social nos países em desenvolvimento.



Em PHIV, cujo risco e gravidade da tuberculose é maior que a população geral, medidas específicas são necessárias para o controle da tuberculose. Como a apresentação tardia para o cuidado do HIV tem importante impacto no risco de adoecimento por tuberculose, são necessárias ações para melhorar a cascata de cuidado do HIV no Brasil (diagnóstico precoce, vinculação e retenção no cuidado, acesso a TARV e garantia de carga viral indetectável). O combate ao estigma é um pilar importante, pois impacta no acesso a testagem e acolhimento, bem como no acesso prevenção do HIV (preservativo, Profilaxia Pré-Exposição – PrEP, Profilaxia Pós-Exposição – PEP, entre outros), todos já disponíveis no SUS ³.

Durante a consulta inicial e em todas as consultas de rotina de PHIV, é importante o rastreamento ativo de sintomas de tuberculose (tosse, febre, sudorese e perda ponderal) e, nos assintomáticos, rastreamento anual de infecção latente por tuberculose (ILTB) por meio de prova tuberculínica (PPD) ou Interferon Gamma Release Assay (IGRA). Todas as PHIV com PPD ≥ 5 mm ou IGRA reagente devem ser tratadas para ILTB após exclusão de tuberculose ativa. Além disso, devido à menor sensibilidade desses exames em PHIV com CD4 ≤ 350 cél./mm³ e o alto risco de tuberculose nesta população, está recomendado o tratamento preventivo de tuberculose independente da realização de PPD ou IGRA ⁹.

As opções tradicionais de tratamento preventivo de tuberculose são isoniazida por 6 a 9 meses ou rifampicina por 4 meses. Desde 2021, o Brasil introduziu como opção preferencial para o tratamento preventivo a combinação de Rifapentina com Isoniazida, atualmente em comprimido coformulado, para administração por via oral uma vez por semana por 12 semanas (esquema 3 HP). Esse esquema apresenta eficácia equivalente aos anteriores, com a vantagem de ter menor toxicidade e encurtar o tempo de tratamento ⁹. Atualmente já é o mais empregado no Brasil e apresenta taxas de completude maiores que os esquemas anteriores ⁴. Em casos selecionados, habitualmente por intolerância ou interação medicamentosa proibitiva, esquemas para tratamento preventivo com tuberculose com isoniazida 300 mg/dia por 9 meses também podem ser prescritos.



Conclusão

A coinfeção tuberculose e HIV é um desafio para profissionais de saúde responsáveis pelo seu manejo clínico, bem como para todo o sistema de saúde. Essa síndrome apresenta alta morbimortalidade, com impacto direto sobre a expectativa de vida dessa população, e necessita de ação coordenada de equipe interdisciplinar em diversos níveis de assistência para um cuidado adequado e melhores desfechos de saúde. Está dentro da agenda prioritária do SUS, com a implementação de tecnologia inovadoras para melhoria do cuidado nos últimos anos, como acesso a exames laboratoriais com resultados mais rápidos (TRM-TB e LF-LAM), antirretrovirais mais eficazes e com menos eventos adversos (DTG) e melhora no tratamento preventivo da tuberculose (acesso ao IGRA e implementação do esquema 3HP). Esses avanços refletem o compromisso do SUS com a agenda prioritária de enfrentamento dessa síndrome e demonstram a capacidade do sistema público de saúde de incorporar inovações em benefício da população mais vulnerabilizada.

No entanto, as múltiplas comorbidades, as interações medicamentosas e a ocorrência de SIRS ainda são desafios na prática clínica que demandam inovações em saúde para melhor acesso e desfecho desses indivíduos. É importante que estudos clínicos se concentrem em novas estratégias terapêuticas para desenvolvimento de antirretrovirais e tuberculostáticos com menos eventos adversos e interações medicamentosas. No campo da tuberculose, houve avanço significativo no desenvolvimento de esquemas encurtados para tuberculose MDR, porém para tuberculose sensível são escassas as alternativas seguras e eficazes ao RIPE, que gera desafios devido às interações da rifampicina, o longo tempo de tratamento (6 meses) e os eventos adversos (sobretudo a hepatotoxicidade). Um novo esquema encurtado com Rifapentina, Moxifloxacino, Isoniazida e Pirazanamida por 4 meses foi incluído como alternativa na diretrizes de tuberculose da Organização Mundial da Saúde, porém ainda não está disponível no Brasil e mais estudos são necessários para atestar sua eficácia e segurança em PHIV^{53,54}.

Entretanto, o enfrentamento da tuberculose e da coinfeção HIV-TB não pode se restringir à dimensão biomédica. A persistência da doença está diretamente associada às desigualdades sociais, à pobreza, à insegurança alimentar, às condições precárias de moradia, ao racismo estrutural e às barreiras de acesso aos serviços de saúde. Assim, o





controle da tuberculose depende necessariamente de ações intersetoriais que articulem saúde, assistência social, habitação, educação, segurança alimentar e garantia de renda. Estratégias como auxílio alimentação, apoio para transporte, fortalecimento da proteção social e ampliação do acesso aos direitos sociais podem contribuir de forma decisiva para o fortalecimento da cascata de cuidado e para melhores desfechos clínicos, especialmente entre populações em maior vulnerabilidade.

A experiência histórica demonstra que a redução da tuberculose em diversos países ocorreu de forma associada à melhoria das condições de vida e não apenas ao avanço tecnológico ou farmacológico. Dessa forma, a construção de respostas efetivas para a coinfeção HIV-TB exige o fortalecimento contínuo do SUS como sistema público universal, aliado à implementação de políticas intersetoriais capazes de enfrentar os determinantes sociais da saúde. Retomar a perspectiva de eliminação da tuberculose implica reconhecer que o cuidado integral depende não apenas de medicamentos e exames, mas também da promoção da equidade, da proteção social e da garantia do direito à saúde e à vida digna.



Referências

1. Meintjes G, Maartens G. HIV-Associated Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):343-355. doi: 10.1056/NEJMra2308181.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://iris.who.int/>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2025 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/>
5. Rio de Janeiro (Cidade). Secretaria Municipal de Saúde. Guia Rápido Infecção Pelo HIV e AIDS [Internet]. Rio de Janeiro: SMS; 2022 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://subpav.org/aps/>
6. Diedrich CR, O'Hern J, Wilkinson RJ. HIV-1 and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis*. 2016 May;98:62-76. doi: 10.1016/j.tube.2016.02.010.
7. Chaisson LH, Saraceni V, Cohn S, Cavalcante S, Pacheco AG, Moulton LH, et al. CD4+ cell count stratification to guide tuberculosis preventive therapy for people living with HIV. *AIDS*. 2020 Jan 1;34(1):139-147. doi: 10.1097/QAD.0000000000002398.
8. Esmail H, Riou C, Du Bruyn E, Lai RP, Harley YX, Meintjes G, et al. The Immune Response to Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-Coinfected Persons. *Annu Rev Immunol*. 2018 Apr 26;36(1):603-638. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053420.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Manejo Da Infecção Pelo HIV Em Adultos: Módulo 2 – Coinfecções e Infecções Oportunistas [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/>
10. Da Silva Escada RO, Velasque L, Ribeiro SR, Cardoso SW, Marins LMS, Grinsztejn B, et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. *BMC Infect Dis*. 2017 May 25;17(1):373. doi: 10.1186/s12879-017-2473-y.
11. Barr DA, Lewis JM, Feasey N, Schutz C, Kersting A, Meintjes G, et al. Mycobacterium tuberculosis bloodstream infection prevalence, diagnosis, and mortality risk in seriously ill adults with HIV: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):742-752. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30695-4.

12. Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, Kohli M, Nathavitharana RR, Zwerling AA, et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 12;2019(10):CD011420. doi: 10.1002/14651858.CD011420.pub3.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual de Recomendações Para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias Não Tuberculosas de Interesse Em Saúde Pública No Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/>
14. Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Puneekar YS. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 14;19(1):484. doi: 10.1186/s12879-019-3975-6.
15. Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019 Sep 17;14(9):e0222229. doi: 10.1371/journal.pone.0222229.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações e Controle Da Tuberculose No Brasil [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://bvsmis.saude.gov.br/>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. NOTA INFORMATIVA No 6/2025. Terapêutica Antituberculosa Em Pacientes Críticos Em Unidade de Terapia Intensiva e Situações Que Impeçam a Deglutição Dos Medicamentos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/>
18. Barcelo C, Aouri M, Courlet P, Burke M, Guidi M, Cavassini M, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir: influence of drug–drug interactions in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Sep 1;74(9):2690-2697. doi: 10.1093/jac/dkz217.
19. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 14;70(4):549-556. doi: 10.1093/cid/ciz256.
20. Zeldin RK. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Jan;53(1):4-9. doi: 10.1093/jac/dkh029.

21. Murphy RA, Marconi VC, Gandhi RT, Kuritzkes DR, Sunpath H. Coadministration of Lopinavir/Ritonavir and Rifampicin in HIV and Tuberculosis Co-Infected Adults in South Africa. *PLoS ONE*. 2012 Sep 14;7(9):e44793. doi: 10.1371/journal.pone.0044793.
22. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic Interaction between Rifampin and the Combination of Indinavir and Low-Dose Ritonavir in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 1;38(3):426-429. doi: 10.1086/380794.
23. Dickinson L, Winston A, Boffito M, Khoo S, Back D, Siccaldi M. Simulation of the impact of rifampicin on darunavir/ritonavir PK and dose adjustment strategies in HIV-infected patients: a population PK approach. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4S3):19586. doi: 10.7448/IAS.17.4.19586.
24. La Porte CJL, Colbers EPH, Bertz R, Robinson DS, L'homme R, Pillay V, et al. Pharmacokinetics of Adjusted-Dose Lopinavir-Ritonavir Combined with Rifampin in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May;48(5):1553-1560. doi: 10.1128/AAC.48.5.1553-1560.2004.
25. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Dec;58(6):1299-1302. doi: 10.1093/jac/dkl399.
26. Xavier MS, Trajman A, Schmaltz CAS, Ramalho A, Sant'Anna FM, Belo MTCT, et al. Daily 800 mg versus 600 mg Efavirenz for HIV Patients Treating Tuberculosis with a Rifampicin-Based Regimen: An Open Label Randomized Controlled Trial. *BioMed Res Int*. 2018 May 31;2018:9231835. doi: 10.1155/2018/9231835.
27. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis*. 2004 Jun;8(3):211-216. doi: 10.1590/S1413-86702004000300004.
28. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Brandão M, Thatcher C, et al; ANRS 12 180 Reflate TB. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):459-467. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70711-X.
29. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, Tubiana R, Mandrau M, Morlat P, et al; ANRS 12 300 Reflate TB 2. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Reflate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jun;21(6):813-822. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30869-0.
30. Crabol Y, Catherinot E, Veziris N, Jullien V, Lortholary O. Rifabutin: where do we stand in 2016? *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jul;71(7):1759-1771. doi: 10.1093/jac/dkw024.

31. Sekar V, Lavreys L, Van De Castele T, Berckmans B, Grieten L, Spinosa-Guzman S, et al. Pharmacokinetics of Darunavir/Ritonavir and Rifabutin Coadministered in HIV-Negative Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4440-4445. doi: 10.1128/AAC.01749-09.
32. Ramachandran G, Bhavani PK, Hemanth Kumar AK, Ramesh K, Sangetha SM, Charles S, et al. Pharmacokinetics of rifabutin during atazanavir/ritonavir co-administration in HIV-infected TB patients in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Dec;17(12):1564-1568. doi: 10.5588/ijtld.13.0390.
33. Lan NTN, Thu NTN, Barrail-Tran A, Lan NH, Buu TN, Khue NQ, et al. Randomised Pharmacokinetic Trial of Rifabutin with Lopinavir/Ritonavir-Antiretroviral Therapy in Patients with HIV-Associated Tuberculosis in Vietnam. *PLoS ONE*. 2014 Jan 9;9(1):e84866. doi: 10.1371/journal.pone.0084866.
34. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 2017 Dec 14;377(24):2363-2374. doi: 10.1056/NEJMra1508467.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Prevenção Da Transmissão Vertical Do HIV, Sífilis e Hepatites Virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/>
36. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):827-840. doi: 10.1056/NEJMoa1905230.
37. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy E, Coletti A, et al; IMPAACT 2010/VESTED Study Team. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Apr 3;397(10281):1276-1292. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00314-7.
38. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-Based Estimates of the Effects of Efavirenz on Bedaquiline Pharmacokinetics and Suggested Dose Adjustments for Patients Coinfected with HIV and Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2780-2787. doi: 10.1128/AAC.00191-13.
39. Dooley KE, Park JG, Swindells S, Allen R, Haas DW, Cramer Y, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5267 Team. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interactions of the Antituberculous Agent TMC207 (Bedaquiline) With Efavirenz in Healthy Volunteers: AIDS Clinical Trials Group Study A5267. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Apr 15;59(5):455-462. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182410503.

40. Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, Bamford C, Goodman P, ASSET study team, et al. Drug–drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):1037-1040. doi: 10.1093/jac/dkv447.
41. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of Lopinavir-Ritonavir or Nevirapine on Bedaquiline Exposures and Potential Implications for Patients with Tuberculosis-HIV Coinfection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Nov;58(11):6406-6412. doi: 10.1128/AAC.03246-14.
42. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. 2005 Jun;5(6):361-373. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70140-7.
43. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, Khanyile MZ, Hock F, Attwood D, et al. Defining Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Evaluation of Expert Opinion versus 2 Case Definitions in a South African Cohort. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1424-1432. doi: 10.1086/630208.
44. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson CA, et al; ACTG A5221 STRIDE Study Team. Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in A5221 STRIDE: Timing, Severity, and Implications for HIV–TB Programs. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Apr 1;65(4):423-428. doi: 10.1097/QAI.0000000000000030.
45. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010 Sep 24;24(15):2381-2390. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.
46. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Lawrence C, Ochodo E, et al; Prednisone IRIS Trial Team. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1915-1925. doi: 10.1056/NEJMoa1800762.
47. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekaczewski C, Nerrienet E, et al; CAMELIA (ANRS 12137) Study Team. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1471-1481. doi: 10.1056/NEJMoa1013911.
48. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1492-1501. doi: 10.1056/NEJMoa1014181.
49. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al; AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study Team. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1482-1491. doi: 10.1056/NEJMoa1013607.

50. Burke RM, Rickman HM, Singh V, Kalua T, Chimbwandira F, Kudsk-Iversen S, et al. What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2021 Jul;24(7):e25772. doi: 10.1002/jia2.25772.
51. Torok ME, Yen NTB, Chau TTH, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011 Jun 1;52(11):1374-1383. doi: 10.1093/cid/cir230.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional Pelo Fim da Tuberculose Como Problema de Saúde Pública [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/>
53. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4: Treatment and Care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://iris.who.int/>
54. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al; Study 31/A5349 Clinical Trials Team. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1705-1718. doi: 10.1056/NEJMoa2033400.



ABORDAGEM CIRÚRGICA NA TUBERCULOSE: indicações atuais para ressecção pulmonar em casos refratários e manejo de complicações

Renato Iunes Brandão Salles

Rodolfo Acautauasu Nunes

Rafaela Rocha Bedran

Eduardo Haruo Saito

Resumo

A tuberculose (TB) permanece um desafio global de saúde pública, particularmente com o aumento da resistência aos fármacos antimicrobianos¹. Embora o tratamento seja a base terapêutica, a abordagem cirúrgica ressurgiu como um adjuvante importante em casos selecionados de TB refratária e suas complicações². Esta revisão examina as indicações atuais para a ressecção pulmonar na TB resistente aos medicamentos, bem como o manejo cirúrgico de complicações associadas, tais como hemoptise maciça, aspergiloma e fístulas broncopulmonares³. A evidência atual sugere que a ressecção pulmonar parcial (lobectomia ou ressecção em cunha), quando combinada com terapia antimicrobiana adequada, pode melhorar os resultados clínicos em pacientes com TB multirresistente (MDR-TB) e extensivamente resistente (XDR-TB), particularmente naqueles com alto risco de falha terapêutica⁴. O manejo cirúrgico das complicações requer uma abordagem multidisciplinar e uma seleção cuidadosa dos pacientes⁶.

Palavras-chave: Tuberculose Multirresistente; Cirurgia Torácica; Ressecção Pulmonar; Hemoptise; Aspergilose Pulmonar; Fístula Broncopleural.

Abstract

Tuberculosis (TB) remains a global public health challenge, particularly due to the increasing rates of antimicrobial drug resistance. Although medical treatment is the therapeutic cornerstone, thoracic surgery has re-emerged as a crucial adjunct in selected cases of refractory TB and its complications. This review examines current indications for pulmonary resection in drug-resistant TB, as well as the surgical management of associated complications, including massive hemoptysis, aspergilloma, and bronchopleural fistulas. Current evidence suggests that partial pulmonary resection (lobectomy or wedge resection), when combined with appropriate antimicrobial therapy, can significantly improve clinical outcomes in patients with multidrug-resistant (MDR-TB) and extensively drug-resistant (XDR-TB) tuberculosis, particularly those at high risk of therapeutic failure. Furthermore, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) has demonstrated relevant advantages regarding postoperative recovery and the reduction of complications. Ultimately, the surgical management of TB and its sequelae requires a



multidisciplinary approach, rigorous patient selection, and individualized operative strategies.

Keywords: Multidrug-Resistant Tuberculosis; Thoracic Surgery; Pulmonary Resection; Hemoptysis; Pulmonary Aspergillosis; Bronchopleural Fistula.

Introdução

A tuberculose (TB) permanece como uma das principais causas globais de mortalidade por doenças infecciosas, apresentando, no Brasil, uma taxa de 2,3 óbitos por 100.000 habitantes. Apesar dos progressos no diagnóstico e na terapêutica, a persistência da patologia reflete não apenas determinantes socioeconômicos e barreiras no acesso ao sistema de saúde, mas também a crescente emergência de formas resistentes aos medicamentos.

Historicamente, a intervenção cirúrgica consolidou-se como uma das primeiras frentes terapêuticas para a doença, sendo posteriormente substituída pelo tratamento antimicrobiano exclusivo entre as décadas de 1960 e 1975. Contudo, o aumento exponencial de casos de TB multirresistente (MDR-TB) e extensivamente resistente (XDR-TB) exigiu uma reavaliação do papel da cirurgia como tratamento adjuvante.

Atualmente, as principais diretrizes, como as da *American Thoracic Society* (ATS), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *European Respiratory Society* (ERS) e *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), reconhecem a indicação cirúrgica em casos selecionados.

O objetivo principal da ressecção pulmonar é promover a redução drástica da carga bacilar do hospedeiro. Isso é alcançado por meio da remoção de cavidades de paredes espessas e áreas de parênquima destruído que podem albergar entre 10^7 a 10^9 organismos de *M. tuberculosis*. A excisão dessas lesões potencializa a eficácia do regime antimicrobiano no período pós-operatório, reduzindo significativamente o risco de recidiva e falha terapêutica.

Além do controle da carga bacilar na doença resistente, a intervenção cirúrgica torna-se mandatória no manejo de sequelas estruturais e complicações clínicas que frequentemente ameaçam a vida dos pacientes. Entre as intercorrências mais graves decorrentes da destruição do parênquima pulmonar e de alterações vasculares crônicas, destacam-se a hemoptise maciça, o desenvolvimento de aspergilomas em cavidades pré-

existentes e a formação de fístulas broncopulmonares. Este artigo objetiva detalhar as indicações atuais para a ressecção pulmonar em casos refratários, bem como descrever as estratégias diagnósticas e terapêuticas específicas para cada uma dessas complicações, consolidando o papel da abordagem como recurso adjuvante ao tratamento da tuberculose.

Indicações para Ressecção Pulmonar na TB Refratária

As diretrizes conjuntas da ATS/CDC/ERS/IDSA de 2019 recomendam a ressecção pulmonar parcial eletiva (como a lobectomia ou a ressecção em cunha) atuando como adjuvante à terapia antimicrobiana em adultos diagnosticados com MDR-TB⁷. Esta indicação é reforçada quando o julgamento clínico, apoiado por dados bacteriológicos e radiográficos, sugere um alto risco de falha terapêutica ou recidiva sob regime isolado⁷. É importante ressaltar que a pneumonectomia não demonstrou benefício claro e está associada a uma mortalidade acentuadamente maior (8,5% *versus* 2,2% na ressecção parcial)⁷.

As principais indicações cirúrgicas na TB resistente englobam^{3,7}:

- Falha do tratamento clínico caracterizada por persistência de positividade no escarro, apesar de terapia apropriada⁷.
- Doença cavitária localizada em pacientes que apresentam escarro negativo após tratamento clínico, mas que mantêm risco de recidiva⁷.
- Doença pulmonar destrutiva localizada em um segmento, lobo ou pulmão inteiro (com hemoptise ou pneumonias de repetição)⁷.
- Bronquiectasias que causam supuração, superinfecções recorrentes ou hemoptise⁷.

CrITÉRIOS de Seleção de Pacientes

A seleção rigorosa dos candidatos à cirurgia é um fator determinante para o sucesso. A avaliação pré-operatória requer uma equipe multidisciplinar, englobando pneumologistas, cirurgiões torácicos, especialistas em doenças infecciosas e radiologistas⁶. Os critérios dividem-se em dois eixos⁶:

**CrITÉRIOS de Operabilidade:**

- Reserva cardiopulmonar adequada, com atenção especial ao Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁), capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e à tolerância ao exercício⁶.
- Índice de Massa Corporal (IMC) adequado, visto que um IMC mais elevado se correlaciona com melhores resultados⁸.
- Ausência de comorbidades graves descompensadas e estado nutricional satisfatório⁶.
- Adesão confirmada ao regime terapêutico⁶.

CrITÉRIOS de Ressecabilidade:

- Doença com padrão anatômico localizado (unilateral ou predominantemente unilateral) e ausência de acometimento bilateral extenso⁶.
- Presença de fármacos ativos disponíveis para a composição do regime de resgate no pós-operatório⁶.
- Avaliação radiológica favorável mediante Tomografia Computadorizada (TC) de tórax⁶.

Achados morfológicos, como espessamento pleural extenso, calcificação de linfonodos peribrônquicos e a presença de múltiplas cavidades, estão associados a uma maior dificuldade técnica e ao aumento na taxa de conversão para toracotomia aberta⁵.

O Momento Ideal da Cirurgia e Resultados Cirúrgicos

O sucesso do procedimento apresenta maior probabilidade de ser alcançado quando a cirurgia é realizada após a conversão da cultura de escarro para negativa. Esses pacientes tiveram resultados significativamente melhores do que aqueles que foram submetidos à cirurgia enquanto ainda tinham cultura positiva⁴. O cenário ideal preconiza a terapia antimicrobiana prévia por um período de 2 a 6 meses visando reduzir a carga bacteriana^{8,9}. Contudo, aguardar um tempo excessivamente prolongado pode se tornar deletério e contraproducente¹.

Metanálises e estudos de coorte contemporâneos sustentam firmemente a eficácia da cirurgia adjuvante⁴:



- Uma metanálise envolvendo dados individuais de 6.431 pacientes revelou que a ressecção pulmonar parcial esteve associada à melhoria substancial no sucesso do tratamento (OR ajustado 3,0; IC 95% 1,5-5,9)⁴.
- Dados recentes com seguimento de 5 anos reportaram taxas de cura e sobrevida de 97,5% em pacientes com RR/MDR/XDR-TB submetidos à cirurgia¹⁰.
- Um estudo comparativo demonstrou resultados favoráveis em 76% dos casos cirúrgicos *versus* 41% na terapia isolada¹¹.

Para a sustentação da cura, a terapia medicamentosa pós-operatória é fundamental; evidências destacam o uso de bedaquilina no regime como um forte preditor independente de bons resultados⁶.

Preferências de Abordagem e Desafios Técnicos Operatórios

A escolha da via de acesso cirúrgico na tuberculose (TB) refratária ou em suas complicações depende intimamente da extensão da doença, da experiência da equipe e das alterações anatômicas provocadas pela cronicidade da infecção⁵. Historicamente, a toracotomia aberta (convencional) foi o pilar do tratamento cirúrgico, oferecendo exposição ampla e controle tátil direto⁷. Contudo, a cirurgia torácica videoassistida (VATS) tem ganhado protagonismo e demonstrado vantagens significativas, especialmente no que tange à aceleração da recuperação pós-operatória e à redução substancial de complicações associadas à incisão⁵.

Apesar da preferência crescente por abordagens minimamente invasivas como a VATS em ressecções parciais (lobectomias e ressecções em cunha), a cirurgia para sequelas de TB impõe barreiras anatômicas singulares que frequentemente desafiam essa via^{5,7}. A natureza destrutiva e intensamente inflamatória da infecção por *M. tuberculosis* altera os planos de dissecação habituais, exigindo do cirurgião torácico extrema cautela⁵.

Estudos recentes mapearam os principais preditores de dificuldade técnica intraoperatória, que muitas vezes limitam a progressão por VATS e obrigam a conversão para a toracotomia aberta convencional⁵. Os principais fatores de complexidade incluem⁵:

- **Espessamento Pleural Extenso:** A inflamação crônica frequentemente resulta em paquipleuriz ou fusão completa das pleuras parietal e visceral (fibrotórax),

obliterando o espaço pleural e impedindo a introdução segura dos trocartes e a insuflação pulmonar adequada para a videocirurgia⁵.

- **Calcificação de Linfonodos Peribrônquicos e Hilares:** A presença de linfonodos calcificados e intensamente aderidos às estruturas vasculares e brônquicas torna a dissecação do hilo pulmonar tecnicamente árdua e perigosa⁵. A perda dos planos de clivagem naturais aumenta o risco de lesões vasculares iatrogênicas e sangramentos intraoperatórios de difícil controle⁵.
- **Cavidades Múltiplas e Pulmão Destruido:** A distorção severa da arquitetura pulmonar por cavitações múltiplas aumenta o risco de ruptura cavitária durante a manipulação do parênquima⁵. A contaminação do espaço pleural pelo conteúdo cavitário pode levar ao desenvolvimento de empiema pós-operatório ou fistulas broncopleurais⁵.

Diante desses cenários de alta complexidade anatômica, a conversão precoce e eletiva da VATS para a toracotomia não deve ser encarada como uma falha, mas sim como uma decisão estratégica essencial para garantir a segurança vascular, permitir a dissecação manual e assegurar a remoção completa da carga bacilar sem comprometer os tecidos adjacentes⁵. Portanto, enquanto a VATS é a via de escolha inicial desejável pelas suas vantagens de recuperação, a toracotomia permanece como um recurso indispensável e frequentemente necessário no arsenal do cirurgião ao lidar com a TB multirresistente^{5,7}.

Manejo Cirúrgico de Complicações da Tuberculose

Hemoptise Maciça

A hemoptise maciça é definida classicamente como a expectoração de ao menos 200 mL de sangue em um único episódio ou um volume superior a 600 mL em 24 horas, representando uma intercorrência ameaçadora à vida¹². Sua fisiopatologia fundamenta-se no processo inflamatório crônico que induz a obstrução ou a redução do fluxo nas artérias pulmonares, resultando no desenvolvimento compensatório de uma circulação sistêmica exuberante. Esse sistema arterial brônquico dilatado estabelece comunicações de alta pressão com a circulação pulmonar de baixa pressão, tornando os vasos extremamente vulneráveis²⁰. No interior das cavidades, a fragilidade vascular pode culminar na

formação de pseudoaneurismas, conhecidos como Aneurismas de Rasmussen, cuja ruptura, associada à erosão direta de vasos fragilizados pela inflamação local ou pela presença de bolas fúngicas, causa o sangramento volumoso^{13,20}.

O manejo inicial prioriza a proteção das vias aéreas, a estabilização hemodinâmica e o posicionamento do paciente em decúbito lateral ipsilateral ao sangramento para evitar a inundação do pulmão sadio¹⁴. Nesse cenário emergencial, a broncoscopia rígida desempenha um papel crucial, sendo frequentemente considerada o padrão-ouro para o controle imediato. Graças ao seu calibre amplo, ela permite uma aspiração volumosa e eficaz de sangue e coágulos, garantindo a patência da via aérea principal. Além da limpeza rigorosa, o canal de trabalho da broncoscopia rígida facilita a aplicação direta de soluções hemostáticas e a utilização de solução salina gelada, que promove a vasoconstrição local e auxilia no tamponamento do sítio hemorrágico.

A broncofibroscopia flexível atua de forma complementar e intermitente, exercendo funções diagnósticas e terapêuticas fundamentais. Sua principal vantagem reside na capacidade de navegar até segmentos brônquicos distais para a localização topográfica precisa do sangramento¹⁴. Na vertente intervencionista, a utilização de sondas de crioterapia acopladas ao broncoscópio flexível permite a adesão e a extração segura de grandes coágulos organizados que causam obstruções severas. Essa remoção mecânica criteriosa é essencial para restaurar a ventilação, reverter quadros de atelectasia e garantir a reexpansão do parênquima pulmonar afetado, servindo como uma ponte vital para as etapas subsequentes do tratamento definitivo (**Figura 1**).

Figura 1 - Manejo de hemoptise maciça por broncoscopia flexível e evolução radiológica em quadro com obstrução de via aérea. Procedimento evidenciando a extração de um extenso coágulo sanguíneo moldado à via aérea, utilizando broncoscopia e sonda de crioterapia. Radiografia de tórax pré-procedimento demonstrando opacificação completa do hemitórax direito, compatível com atelectasia obstrutiva secundária à retenção do coágulo. Radiografia de tórax de controle após a desobstrução, evidenciando o clareamento do hemitórax direito e a reexpansão do parênquima pulmonar.



Após o controle inicial e desobstrução da via aérea, a Embolização da Artéria Brônquica (EAB) mantém-se como primeira linha terapêutica hemostática, oferecendo taxa de controle imediato entre 86,6% e 89,2%^{14,15}. Porém, o risco de recorrência é expressivo, especialmente em casos de etiologia tuberculosa e sequelas como o aspergiloma, demandando embolização completa para otimizar os desfechos^{13,14}.

Outras medidas incluem a ventilação seletiva e o bloqueio brônquico, nos casos em que o controle endoscópico inicial não foi suficiente (oclusão temporária - máximo de 48h - de um brônquio principal, lobar, segmentar ou subsegmentar, utilizando um cateter endobrônquico podendo ser do tipo Arndt ou Fogarty, através do broncoscópio, com o intuito de evitar a inundação do resto do pulmão)²⁰.

A ressecção cirúrgica mantém-se como intervenção curativa em casos associados a doenças cavitárias ou bronquiectásicas³. Um estudo robusto avaliando 89 pacientes indicou morbidade operatória de 31,5% e mortalidade de 2,2%, com taxas de recidiva de hemoptise de apenas 2,2%¹². A cirurgia é formalmente indicada na falha da embolização da artéria brônquica ou persistência hemorrágica em indivíduos com reserva pulmonar adequada; sempre que possível, deve-se postergar a intervenção para o caráter eletivo, uma vez que cirurgias de emergência apresentam um risco 3,9 vezes maior de complicações¹².



Aspergiloma

O aspergiloma pulmonar é uma das principais complicações estruturais decorrentes das sequelas destrutivas da tuberculose. A infecção micobacteriana prévia resulta em cavidades pulmonares com mecanismos de defesa imunológica reduzidos, o que favorece a colonização por *Aspergillus* spp.^{16,17}. Esta condição caracteriza-se pela formação de uma "bola fúngica" composta por elementos fúngicos, muco, sangue e restos celulares que ocupam espaços cavitários em comunicação com a via aérea. Clinicamente, a lesão é classificada como aspergiloma simples, quando apresenta paredes finas e localização bem definida, ou aspergiloma complexo, marcado por paredes espessas e intensas alterações no parênquima circundante.

A apresentação clínica é ampla, variando desde pacientes assintomáticos até quadros progressivos e graves. Os sinais e sintomas mais frequentes incluem tosse produtiva (com muco ou secreção purulenta), dispneia, febre e perda ponderal. No entanto, a manifestação clínica de maior relevância é a hemoptise, que pode variar de episódios leves (hemoptoicos) a sangramentos maciços ameaçadores à vida^{16,18}. O diagnóstico é frequentemente confirmado por exames de imagem, como a tomografia computadorizada, que evidencia uma massa sólida intracavitária, muitas vezes acompanhada pelo sinal do crescente aéreo ou sinal de Monod.

O manejo terapêutico deve ser rigorosamente estratificado de acordo com os critérios de operabilidade do paciente. Embora o tratamento clínico com antifúngicos sistêmicos, como voriconazol ou isavuconazol, possa ser utilizado, seu benefício é limitado, sendo reservado para indivíduos sem condições cirúrgicas^{10,17}. Segundo as diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), a ressecção anatômica — seja por segmentectomia, lobectomia ou pneumonectomia — é o tratamento definitivo de escolha¹⁷. As indicações cirúrgicas formais incluem lesões localizadas, falha do tratamento clínico por resistência medicamentosa e quadros de hemoptise recorrente ou grave^{17,19}. A cirurgia torácica videoassistida (VATS) tem se mostrado segura e eficaz, proporcionando menor morbidade e recuperação mais célere¹⁷. Contudo, a presença de aderências pleurais firmes e fibrose extensa, comuns nas sequelas de tuberculose, pode exigir a conversão para toracotomia convencional para garantir a segurança do procedimento. Estudos demonstram que a ressecção cirúrgica completa apresenta resultados encorajadores, com taxas de mortalidade operatória entre 0% e 5% e sobrevida



superior a 85-90% a longo prazo^{17,19} (**Figura 2**). O planejamento perioperatório exige uma avaliação funcional cardiopulmonar completa e criteriosa para minimizar riscos pós-operatórios¹⁷.

Figura 2 - Tomografia computadorizada de tórax (corte axial, janela de parênquima) confirmando a presença de extensa cavidade de paredes espessadas no lobo superior direito, contendo em seu interior uma massa sólida - bola fúngica (sinal de Monod). Aspecto macroscópico da peça cirúrgica proveniente da lobectomia superior direita. O lobo pulmonar ressecado exibe intensa distorção parenquimatosa e fibrose, posicionado ao lado de uma seringa de 60 mL utilizada como referência de escala de tamanho. RX em PA de pós-operatório, paciente submetido a lobectomia superior direita por toracotomia, respectivamente.



Para pacientes sem reserva pulmonar ou com alto risco cirúrgico, a cavernostomia apresenta-se como uma opção terapêutica indispensável, sendo particularmente indicada para o tratamento da "bola fúngica" de localização periférica^{26,27}. Esta técnica consiste na abertura direta da cavidade para o meio externo, permitindo a extração mecânica da bola fúngica e a limpeza direta do espaço (**Figura 3**)^{26,27}, podendo ser associada à toracomiotomia para o fechamento do espaço morto^{28,29}. A principal vantagem da cavernostomia reside na preservação do parênquima pulmonar e na elevada eficácia no controle imediato da hemoptise^{26,27,29}. Por fim, destaca-se que em casos de contaminação pleural acidental durante a cirurgia, o uso perioperatório de antifúngicos sistêmicos é mandatório para prevenir o empiema fúngico¹⁷. Adicionalmente, em estudo da década de 80, pacientes com coexistência de TB ativa e aspergiloma submetidos à terapia combinada (farmacológica e cirúrgica) alcançaram a cura em 90% dos casos, corroborando a eficácia da intervenção integrada²².

Figura 3 - Visão externa do acesso cirúrgico na parede torácica, evidenciando a abertura direta para o espaço cavitário, técnica que permite a limpeza local e o controle de foco em pacientes com alto risco para ressecção pulmonar convencional. Aspecto macroscópico dos fragmentos da bola fúngica (*Aspergillus*) e material necrótico após extração mecânica direta da cavidade. Tomografia de tórax apresentando cavidade pós-cavernostomia saneada, sem evidência de bola fúngica.



Fístulas Broncopulmonares (FBP)

A fístula broncopulmonar (FBP) consiste na comunicação patológica entre a via aérea e o espaço pleural, representando uma condição grave e fisiopatologicamente complexa. Embora sejam consideradas complicações raras, estão associadas a uma elevada morbimortalidade, especialmente em pacientes que apresentam quadros de sepse, desnutrição ou doença parenquimatosa extensa²³⁻²⁵. No contexto da tuberculose, sua gênese divide-se classicamente em duas vias principais: a progressão natural da doença parenquimatosa ou pleural ativa e a complicação pós-operatória de ressecções pulmonares. É importante notar que as FBP ocorrem com maior frequência em ressecções por tuberculose do que em cirurgias por neoplasia, uma vez que a inflamação persistente compromete severamente a cicatrização tecidual, perpetuando o trajeto fistuloso^{25,30}.

Nas situações não operatórias, a fisiopatologia está intimamente ligada à necrose caseosa extensa que caracteriza a infecção micobacteriana. A intensa resposta inflamatória local e a elevada carga bacilar promovem a liquefação do parênquima, que, ao erodir simultaneamente a parede de um brônquio e a pleura visceral, estabelece o trajeto fistuloso. Esse processo é frequentemente exacerbado pela coexistência do empiema tuberculoso crônico, em que o espessamento pleural e a alta pressão do exsudato purulento fechado favorecem a ruptura em direção à árvore traqueobrônquica. Nesse cenário, a aspergilose pulmonar secundária atua como fator sinérgico agressor, onde a liberação de enzimas proteolíticas pelo fungo promove necrose do parênquima e acelera a perfuração das paredes brônquicas para a pleura.

O diagnóstico requer uma abordagem sistematizada. A radiografia de tórax é o exame inicial, capaz de identificar pneumotórax persistente, níveis hidroaéreos e cavitações pulmonares. A tomografia de tórax permite caracterizar detalhadamente a anatomia, avaliando bronquiectasias, o empiema e o espessamento pleural. Complementarmente, a broncoscopia é essencial para localizar o orifício da fistula e identificar o seu trajeto, além de possibilitar intervenções terapêuticas. Clinicamente, a FBP transita entre quadros indolentes e emergências respiratórias agudas, manifestando-se por tosse produtiva (por vezes acompanhada de vômito), escape de ar contínuo pelo dreno de tórax, dispneia por destruição do parênquima e empiema secundário à infecção pleural²⁴.

Em quadros agudos, o paciente pode desenvolver pneumotórax hipertensivo ou drenagem súbita do empiema para as vias aéreas (vômica), resultando em asfixia, pneumonia aspirativa ou sepse grave. O tratamento exige uma abordagem inicial com o manejo médico rigoroso, incluindo a drenagem pleural fechada e o controle sistêmico da infecção mediante a otimização da terapia antituberculose. Neste momento, deve-se ter extrema atenção ao suporte respiratório, pois a ventilação mecânica com pressão positiva pode perpetuar a fístula^{23,24}.

Figura 4 - Radiografia de tórax de paciente com empiema tuberculoso crônico, evidenciando hidropneumotórax à direita, com colapso pulmonar devido a fistula broncopleurale. Drenagem pleural aberta com dreno cortado rente à pele.

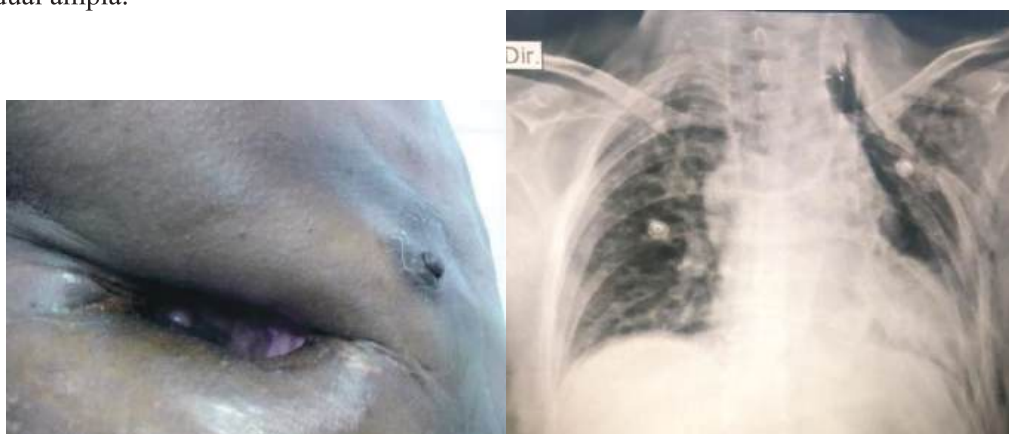


O tratamento definitivo deve ser individualizado^{23,24}. Em doentes com boa condição clínica (boa reserva funcional) e doença localizada e ressecável, a ressecção pulmonar (lobectomia ou pneumonectomia) oferece a melhor chance de cura definitiva. Para fístulas persistentes, falha do tratamento conservador ou empiema crônico associado,

a cirurgia com fechamento primário reforçado por retalhos teciduais vascularizados (musculares ou omentais) é a estratégia de eleição, em casos de complicações precoces de pós-operatório³⁰⁻³².

Nas contraindicações anatômicas ou clínicas à ressecção pulmonar, a conduta de drenagem aberta é guiada pela volumetria da câmara pleural. A pleurostomia à Eloesser é preferencialmente indicada para casos mais graves, com empiema crônico e cavidades residuais amplas (câmara pleural maior que 100 mL), permitindo drenagem contínua, lavagem e desbridamento progressivo³⁰⁻³². Em contrapartida, a toracostomia aberta — na qual o dreno de tórax é cortado e mantido rente à pele — é direcionada para o manejo de espaços residuais menores (até 100 mL), sendo altamente eficaz para pacientes que possuem reexpansão pulmonar parcial^{23,24,30}.

Figura 5 - Pleurostomia e toracoplastia, respectivamente, ilustrando o manejo de cavidade residual ampla.



Avanços recentes incorporaram a Terapia por Pressão Negativa (VAC) intrapleural como um adjuvante fundamental às drenagens abertas, sendo frequentemente utilizada em associação com a pleurostomia para acelerar a proliferação do tecido de granulação e promover a contração do espaço cavitário^{23,26}. Técnicas endoscópicas com válvulas ou selantes são indicadas para fístulas pequenas ou pacientes de risco proibitivo^{23,24,32}. Como última linha, a toracoplastia é utilizada para colabar espaços extensos por meio da ressecção escalonada dos arcos costais³⁰⁻³².



Discussão

O papel da cirurgia torácica no tratamento da tuberculose (TB) vem sendo reavaliado na prática clínica atual². Embora a intervenção cirúrgica tenha perdido espaço nas últimas décadas devido à eficácia da terapia farmacológica, ela voltou a ser uma alternativa necessária como resposta ao aumento progressivo das infecções por cepas multirresistentes (MDR-TB) e extensivamente resistentes (XDR-TB)^{11,17}. A presente revisão reafirma que a cirurgia atua como um pilar adjuvante essencial para o controle da doença em cenários de refratariedade e na resolução de sequelas destrutivas^{4,6}.

Um dos pontos de maior convergência na literatura atual é a importância da seleção rigorosa de pacientes⁶. A decisão operatória deixou de ser um ato isolado do cirurgião e passou a exigir um consenso de uma equipe multidisciplinar⁶. O balanço entre os critérios de operabilidade (como reserva cardiopulmonar e estado nutricional) e ressecabilidade (doença localizada e disponibilidade de fármacos no pós-operatório) é o que define o limiar entre o sucesso terapêutico e complicações catastróficas⁶. Evidencia-se que procedimentos radicais, como a pneumonectomia, apresentam taxas de mortalidade altas (8,5%) em comparação com ressecções parciais (2,2%), devendo ser evitadas, sempre que possível⁷.

O momento ideal para intervenção também é um fator crítico de discussão. As evidências demonstram que a cirurgia alcança seus melhores resultados preditivos quando realizada após a conversão da cultura de escarro, idealmente com 2 a 6 meses de terapia antimicrobiana prévia^{4,8}. Postergar excessivamente o procedimento em pacientes com cavidades espessas, que atuam como santuários de micobactérias, inacessíveis aos fármacos, pode induzir a falha terapêutica completa e a amplificação da resistência¹⁶.

Os desafios técnicos intraoperatórios apresentam um cenário desafiador. Apesar de a Cirurgia Torácica Videoassistida (VATS) ser a via preferencial para minimizar a morbidade e o tempo de internação⁵, a patologia da TB frequentemente impõe distorções anatômicas severas, como espessamento pleural, fibrotórax e linfonodos calcificados, elevando o risco de acidentes vasculares hilares⁵. Dessa forma, a toracotomia aberta mantém seu papel indiscutível de segurança e não deve ser vista como um retrocesso, mas como uma manobra tática, muitas vezes necessária em casos de destruição pulmonar^{5,7}.



Por fim, no manejo das complicações, a literatura demonstra que a individualização é mandatória. Na hemoptise maciça, a integração de métodos endoscópicos (como a crioterapia para desobstrução de coágulos) e a embolização da artéria brônquica (EAB) servem como pontes vitais para a estabilização do paciente, minimizando a necessidade de cirurgias de emergência, as quais carregam um risco 3,9 vezes maior de complicações^{12,14}. Da mesma forma, a ressecção de aspergilomas¹⁷ e a abordagem escalonada das fistulas broncopleurais (incluindo toracostomia aberta e terapia VAC)²³ ilustram como técnicas cirúrgicas variadas são essenciais para reduzir a mortalidade associada às sequelas da doença^{17,23}.

Conclusão

A abordagem cirúrgica na tuberculose reafirmou seu papel indispensável no arsenal terapêutico moderno, especialmente frente ao avanço das cepas resistentes (MDR/XDR-TB) e no manejo de sequelas graves²¹⁷. Conclui-se que a ressecção pulmonar parcial eletiva, quando devidamente associada a um regime farmacológico otimizado, confere taxas expressivas de sucesso clínico e sobrevida⁴¹⁰.

A excelência dos resultados pós-operatórios depende de três pilares fundamentais: (I) avaliação e seleção criteriosa por equipe multidisciplinar, garantindo que o paciente possua reservas cardiopulmonar e nutricional adequadas; (II) o *timing* cirúrgico preciso, preferencialmente após a conversão da cultura e com regime antimicrobiano eficaz disponível para o pós-operatório; e (III) o respeito aos limites anatômicos impostos pela inflamação crônica, admitindo-se a conversão de técnicas minimamente invasivas (VATS) para abordagens abertas sempre que a segurança vascular assim exigir⁵⁻⁷.

No tratamento das complicações como a hemoptise maciça, aspergiloma e fistulas broncopulmonares, a cirurgia corretiva e adjuvantes endoscópicos demonstraram ser altamente eficazes na redução da mortalidade, desde que realizados prioritariamente em caráter eletivo e não emergencial^{12,17,23}. Portanto, a cirurgia torácica é uma importante ferramenta no tratamento da tuberculose complexa e na reabilitação dos pacientes⁴¹⁶.



Referências

1. Lange C, Dheda K, Chesov D, Gumbo T, van Crevel R, Gesage C, et al. Management of Drug-Resistant Tuberculosis. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10202):953-966.
2. Kempker RR, Vashakidze S, Solomon N, Dzidzikashvili N, Blumberg HM. Surgical Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Feb;12(2):157-166.
3. Madansein R, Parida S, Padayatchi N, Singh B, Master I, Naidu K, et al. Surgical Treatment of Complications of Pulmonary Tuberculosis, Including Drug-Resistant Tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015 Mar;32:61-67.
4. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Ahuja SD, Menzies D, MDR-TB Individual Patient Data Meta-analysis Collaborative Group. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1;62(7):887-895.
5. Tseng YL, Chang JM, Liu YS, Wu MH. The Role of Video-Assisted Thoracoscopic Therapeutic Resection for Medically Failed Pulmonary Tuberculosis. *Medicine*. 2016 May;95(18):e3511.
6. Calligaro GL, Singh N, Pennel TC, Tomasicchio M, Pooran A, Theron G, et al. Outcomes of Patients Undergoing Lung Resection for Drug-Resistant TB and the Prognostic Significance of Pre-Operative Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) in Predicting Treatment Failure. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan;55:101728.
7. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15;200(10):e93-e142.
8. Wang L, Xia F, Li F, Zhang S, Ma L, Liu F, et al. Pulmonary Resection in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Case Series. *Medicine*. 2017 Dec;96(50):e9109.
9. Souilamas R, Riquet M, Barthes FP, Brimauh D, Mutschler G. Surgical Treatment of Active and Sequelar Forms of Pulmonary Tuberculosis. *Ann Thorac Surg*. 2001 Feb;71(2):443-447.
10. Zhou M, Yang Z, Ni Z, Wang J, Li X, Deng L, et al. Clinical Outcomes for Drug-Resistant TB Patients After Adjunctive Resectional Lung Surgery. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2025 Sep;29(9):397-403.
11. Vashakidze SA, Gogishvili SG, Nikolaishvili KG, Somkhishvili G, Tukvadze NM, Blumberg HM, et al. Adjunctive Surgery Versus Medical Treatment Among Patients With Cavitory Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021 Dec;60(6):1279-1285.



12. Zhang Y, Chen C, Jiang GN. Surgery of Massive Hemoptysis in Pulmonary Tuberculosis: Immediate and Long-Term Outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Aug;148(2):651-656.
13. Halezeroğlu S, Okur E. Thoracic Surgery for Haemoptysis in the Context of Tuberculosis: What Is the Best Management Approach?. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6(3):182-185.
14. Xu W, Wang HH, Bai B. Emergency Transcatheter Arterial Embolization for Massive Hemoptysis Due to Pulmonary Tuberculosis and Tuberculosis Sequelae. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Mar;71(1):179-187.
15. Pei R, Zhou Y, Wang G, Han X. Outcomes of Bronchial Artery Embolization for Life-Threatening Hemoptysis Secondary to Tuberculosis. *PLoS One.* 2014 Dec 12;9(12):e115956.
16. Freixinet J. Surgical Indications for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *World J Surg.* 1997 Jun;21(5):475-479.
17. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Alspaugh JE, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
18. Seo C, Dumoulin E, Thornton CS. Spore Wars: A Comprehensive Review of Pulmonary Aspergilloma and Its Clinical Management. *Chest.* 2026 Feb;169(2):S0012-3692(26)00295-3.
19. Denning DW, Chakrabarti A. Pulmonary and Sinus Fungal Diseases in Non-Immunocompromised Patients. *Lancet Infect Dis.* 2017 Nov;17(11):e357-e366.
20. al-Majed SA, Ashour M, el-Kassimi FA, Al-Othman A, Al-Hajjaj M. Management of Post-Tuberculous Complex Aspergilloma of the Lung: Role of Surgical Resection. *Thorax.* 1990 Nov;45(11):846-849.
21. Ruan H, Gong C, Wang J. The Efficacy and Safety of Surgical Treatment for Patients With Tuberculosis Destroyed Lung With or Without Chronic Pulmonary Aspergillosis. *World J Surg.* 2021 May;45(5):1595-1601.
22. Adeyemo AO, Odelowo EO, Makanjuola DI. Management of Pulmonary Aspergilloma in the Presence of Active Tuberculosis. *Thorax.* 1984 Nov;39(11):862-867.
23. Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, Scarci M, Dingemans AC, Cardillo G, et al. ERS/ESTS Statement on the Management of Pleural Infection in Adults. *Eur Respir J.* 2023 Feb;61(2):2201062.
24. Donath J, Khan FA. Tuberculous and Posttuberculous Bronchopleural Fistula. Ten Year Clinical Experience. *Chest.* 1984 Nov;86(5):697-703.

25. Iseman MD, Madsen LA. Chronic Tuberculous Empyema With Bronchopleural Fistula Resulting in Treatment Failure and Progressive Drug Resistance. *Chest*. 1991 Jul;100(1):124-127.
26. Mariani AW, Lisboa JBRM, Pêgo-Fernandes PM. Minipleurostomia com proteção descartável: uma opção minimamente invasiva à pleurostomia. *J Bras Pneumol*. 2018 Jul-Aug;44(4):337-339.
27. Cesar JMS, Barbosa VC, Castro R, Silva AM, Santos J. Cavernostomy versus pulmonary resection for pulmonary aspergilloma: a 32-year history. *J Cardiothorac Surg*. 2011 Nov;6:129.
28. Marsico GA, Costa AM, Lira S, Gomes T. Cavernostomia em aspergiloma pulmonar complexo. *Rev Pulmão RJ*. 2006;15(2):98-102.
29. Braz FSV, Silva M, Santos FC, Lima T. Complex pulmonary aspergilloma treated by cavernostomy. *Rev Col Bras Cir*. 2014;41(3):215-218.
30. Salik I, Vashisht R, Marwaha R. Bronchopleural Fistula. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
31. Alves D, Costa FC, Martins J. Bronchopleural Fistula in Tuberculosis: A Challenge to Management. *PMC*. 2025 Apr;12(4):112-118.
32. Gritsiuta AI, Scarci M, Voltolini L. Surgical Strategies in the Management of Bronchopleural Fistula. *AME Surg J*. 2025;5:14-22.



Revista
PULMÃO_{RJ}

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia
e Fisiologia do Estado do Rio de Janeiro



SOPTERJ