

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**LUCAS LOBATO ACATAUASSU NUNES
TÁLLES COSTA DE CARVALHO**

**DOENÇA PULMONAR POR MICOBACTERIA NÃO TUBERCULOSA (MNT):
EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HUIBB DE JANEIRO
DE 2000 ATÉ DEZEMBRO DE 2010.**

Belém
2011

**LUCAS LOBATO ACATAUASSÚ NUNES
TALLES COSTA DE CARVALHO**

**DOENÇA PULMONAR POR MICOBACTERIA NÃO TUBERCULOSA (MNT):
EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HUIBB DE JANEIRO
DE 2000 ATÉ DEZEMBRO DE 2010.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Lúcia Helena Messias Sales

Belém

2011

**LUCAS LOBATO ACATAUASSÚ NUNES
TÁLLES COSTA DE CARVALHO**

**DOENÇA PULMONAR POR MICOBACTERIA NÃO TUBERCULOSA (MNT):
EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HUIBB DE JANEIRO
DE 2000 ATÉ DEZEMBRO DE 2010.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___ / ___ / ___

Conceito: _____

RESUMO

NUNES, L. L. A.; CARVALHO T. C. **Doença Pulmonar por Micobactéria não Tuberculosa: Evolução clínica dos pacientes atendidos no HUJBB no período de janeiro de 2000 até dezembro de 2010.** Monografia. Universidade Federal do Pará – Instituto de Ciências da Saúde. 2011.

Introdução - A descrição da existência de micobactérias consideradas não tuberculosas é feita desde a década seguinte à descoberta do *Mycobacterium tuberculosis*, no século XIX. Inicialmente, considerava-se que estes agentes não seriam capazes de produzir doença em seres humanos. Atualmente, após dois séculos, a sua importância epidemiológica está em amplo crescimento no Brasil, inclusive com incorporação destas doenças na lista de notificação compulsória do Ministério da Saúde. **Objetivo** – Observar a evolução clínica dos pacientes diagnosticados com doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto. **Métodos** – Estudo analítico-descritivo, retrospectivo, observacional. A população estudada foi composta pelos pacientes atendidos com doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas e que preenchiam os critérios diagnósticos para esta patologia segundo a Sociedade Americana do Tórax. O período abordado no estudo é de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. Os dados foram retirados dos prontuários dos pacientes, seguindo um protocolo pré-estruturado. **Resultados** – Foram estudados 19 pacientes, com isolamento de 9 espécies de micobactérias não tuberculosas. O método mais utilizado para diagnóstico foi a baciloscopia com cultura. Houve grande variedade nos esquemas de tratamento utilizados, sendo a cura e a evasão as evoluções mais encontradas. Três pacientes ainda estavam em tratamento quando os dados foram coletados, não sendo possível observar a evolução para estes casos. **Conclusão** – A infecção pulmonar por MNT ainda é um tema relativamente recente. A falta de adequada supervisão no tratamento dos pacientes, no passado, foi determinante para o alto índice de evasão encontrado nesta pesquisa. Hoje em dia, o tratamento realizado no Hospital João de Barros Barreto vem se aproximando cada vez mais daquilo que é preconizado pelo Centro de Referência Hélio Fraga/FIOCRUZ e pela Sociedade Americana do Tórax.

Palavras-chave: Micobactéria não tuberculosa, Espécies, Terapêutica, Evolução, Pacientes, Tratamento.

ABSTRACT

NUNES, L. L. A.; CARVALHO T. C. **Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria: clinical outcome of patients treated at HUIBB from January 2000 until December 2010.** Monografia. Universidade Federal do Pará – Instituto de Ciências da Saúde. 2011.

Introduction – The description of the existence of non-tuberculous mycobacteria is considered done since the decade following the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* in the nineteenth century. Initially, it was believed that these agents would not be capable of producing disease in humans. Now, after two centuries, their epidemiological importance is high-growth in Brazil, including the incorporation of these diseases in the list of compulsory notification of the Ministry of Health. **Objective** – To observe the clinical evolution of patients diagnosed with pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria treated at the University Hospital João de Barros Barreto. **Methods** – Analytical-descriptive study, retrospective, observational. The studied population was composed of patients treated for pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria who fulfilled the diagnostic criteria for this disease according to the American Thoracic Society. The period covered in the study is January 2000 to December 2010. The data were obtained from patients files, following a protocol pre-structured. **Results** – Nineteen patients were studied with isolation of nine species of non-tuberculous mycobacteria. The most used method for diagnosis was the smear with culture. There was great variety in treatment regimens used. Cure and evasion were the most frequent changes. Three patients were still undergoing treatment when the data were collected, so, it was not possible to observe the evolution in these cases. **Conclusion** – Lung infection by non-tuberculous mycobacteria is still a relatively recent topic. The lack of adequate supervision in the past was crucial to the high dropout rate found in this study. Today, the treatment currently carried out at Hospital João de Barros Barreto comes closer and closer to what is recommended by the Reference Center Hélio Fraga/FIOCRUZ and the American Thoracic Society.

Keywords: Non-tuberculous mycobacteria, Species, Therapeutics, Evolution, Patients, Treatment.

Agradeço a minha família pelo apoio incondicional oferecido nesta difícil caminhada, com mais uma etapa terminando na realização deste trabalho, por me ensinar a ser ético em todos os momentos e a nunca desistir dos sonhos que se possui.

Lucas Lobato Acatauassú Nunes

A Deus, fundamental em cada segundo da minha vida. Aos meus pais, Ipojuca Lopes de Carvalho e Ediléa de Jesus Costa de Carvalho, pelo apoio irrestrito e amor incondicional. Aos meus irmãos, Tássio e Taíssa, por dividirem comigo cada momento da minha vida. À minha avó, tios, primos, amigos e namorada, por estarem sempre ao meu lado nesta caminhada. A cada um de vocês, que um dia me deu uma palavra de incentivo e de ensino, compartilhando suas experiências. Muito obrigado a todos!

Tálles Costa de Carvalho

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nos iluminou e nos deu força para que pudéssemos chegar ao fim dessa jornada.

Aos nossos pais, irmãos, amigos e familiares, por todo amor, apoio e compreensão.

À Dra Lúcia Helena Sales, pela grande dedicação prestada a nós na orientação desta pesquisa. Obrigado por aceitar compartilhar não apenas seu conhecimento, mas sua paciência e atenção.

À Faculdade de Medicina, todos os professores e funcionários desta instituição, que nos acolheram ao longo desses seis anos e nos proporcionaram a formação necessária para sermos grandes profissionais, orgulhosos de nossas origens.

À Turma B 2006, por todos os momentos inesquecíveis que compartilhamos, pelo companheirismo e amizade.

Determinação, coragem e auto-confiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.

Dalai Lama

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	JUSTIFICATIVA.....	12
1.2	OBJETIVOS.....	13
1.2.1	Objetivos Gerais.....	13
1.2.2	Objetivos Específicos.....	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	25
4	RESULTADOS.....	27
5.	DISCUSSÃO.....	36
6	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	52
	APÊNDICE A.....	55
	APÊNDICE B	58

LISTA DE ABREVIATURAS

MNT = Micobactéria não tuberculosa

MAC = Complexo Mycobacterium Avium

AIDS/SIDA = Síndrome de imunodeficiência adquirida

HIV = vírus da imunodeficiência humana

TNF = Fator de necrose tumoral

INF- γ = Interferon gama

IL = Interleucina

DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crônica

TB = Tuberculose

TCAR = Tomografia computadorizada de alta resolução

TARV = Terapia anti-retroviral

ATS = American Thoracic Society (Sociedade Americana do Tórax)

HUJBB = Hospital Universitário João de Barros Barreto

LBA = Lavado brônquio-alveolar

BAAR = Bacilo álcool-ácido resistente

EUA = Estados Unidos da America

CRHF = Centro de Referência Hélio Fraga

FIOCRUZ = Fundação Oswaldo Cruz

1. INTRODUÇÃO

O gênero *Mycobacterium* é constituído por espécies do complexo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* - BCG, *M. africanum*, *M. microti*) e outras que atualmente são denominadas micobactérias não tuberculosas (MNT) (PEDRO et al., 2008; UEKI et al., 2005).

As micobactérias não tuberculosas (MNT) são microorganismos conhecidos desde a década seguinte do descobrimento do *M. tuberculosis* por Robert Koch, no século 19. No início não foram consideradas patogênicas ao homem, mesmo com relatos de doenças que se isolaram micobactérias diferente do bacilo da tuberculose (a partir da descrição do bacilo *M. smegmatis*). Estes relatos foram aumentando no decorrer dos anos, até a descrição do *Mycobacterium ulcerans*, por Mac Callum, em 1948, quando se reconheceu o seu potencial de patogenicidade (HINRICHSEN, 2007).

A partir da descoberta do tratamento eficaz contra a tuberculose, em 1950, o exame de cultura tornou-se rotina e se observou que alguns dos casos suspeitos de tuberculose por micobacterium tuberculosas eram na verdade por MNT (MARINHO et al., 2008).

As micobactérias não tuberculosas, também chamadas micobactérias atípicas, micobactérias ambientais ou micobactérias oportunistas, são agentes presentes no ambiente, sendo isoladas na água (tanto tratada quanto natural), no solo e nos animais (bovinos, caprinos, suínos entre outros) (CAMPOS 2000; GRIFFITH et al., 2007; MARINHO et al, 2008; PEDRO 2008).

Existem poucas evidências de transmissão pessoa a pessoa de MNT. O isolamento destes bacilos em amostras de pele, no aparelho respiratório, ou trato gastrointestinal do ser humano supõe que a colonização ou infecção por estes microrganismos tem origem ambiental, e ocorre por inalação, inoculação ou ingestão de material contaminado (POROCA et al. 2009).

Recentes estudos demonstraram um crescente número de casos decorrentes da contaminação de equipamentos em cirurgias e procedimentos estéticos feitos com equipamentos médicos contaminados (KATOCH, 2002; PEDRO, 2008; POROCA et al., 2009).

O aumento do número de Micobactérias não tuberculosas registradas deve-se a melhora das técnicas de isolamento de MNT, a partir de espécies clínicas, e, principalmente ao avanço nas técnicas de biologia molecular, pelo desenvolvimento e incorporação do sequenciamento do gene 16S rRNA, como padrão para definir as novas espécies (ATS, 2007; CASSIDY et al., 2011).

Até o momento, 115 espécies e 11 subespécies estão registradas na lista de nomes bacterianos aprovados (HADDAD et al., 2005).

Infecções causadas por MNT já foram confirmadas na maioria dos países industrializados, com taxa de incidência variando de 1- 1,8 casos por 100.000 pessoas. (GRIFFITH et al., 2007).

Existe uma grande variação de espécies isoladas nos países desenvolvidos, sendo a MNT mais frequente nos Estados Unidos e no Japão o *M. avium* (MAC) com *M. kansasii* em segundo lugar. Já no Reino Unido, o *M. kansasii* é o patógeno mais comum de MNT pulmonar na Inglaterra e País de Gales, enquanto *M. Malmoeense* é o mais comum na Escócia. Outros importantes patógenos humanos incluem a micobactéria de crescimento rápido (RGM); *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* e *Mycobacterium fortuitum* (CASSIDY et al., 2011; KOH et al., 2002).

Nos países desenvolvidos, a incidência de tuberculose diminuiu e a ocorrência de MNT em doenças pulmonares aumentou. A pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi o que mais contribuiu para este aumento (ZAMARIOLI et al., 2008). A partir deste acontecido começaram a surgir relatos de grandes séries de doença pulmonar por MNT (CAMPOS, 2000).

Já nos países em desenvolvimento, pouco se sabe sobre a ocorrência das MNT em indivíduos HIV negativos e positivos. No Brasil, verifica-se um aumento da doença por MNT após a epidemia da AIDS (POROCA et al., 2009; ZAMARIOLI et al., 2008).

Estudos como de Barretos et al. (2000), Ueki et al. (2005) e Pedro et al. (2008) citam o complexo MAC seguido do *M. Kansaii*, como as espécies mais prevalentes.

Entretanto, dados oficiais sobre a frequência das espécies e a prevalência da doença em nosso país ainda não são amplamente conhecidos (POROCA et al., 2009; ZAMARIOLI et al., 2008).

Devido estes fatos, o Ministério da Saúde classificou estas infecções como doença de notificação compulsória, mas esta notificação não está sendo cumprida por todos os profissionais de saúde dos estados, como em Pernambuco, onde não se possui dados notificados de casos de infecção por MNT (POROCA et al., 2009).

Diversos relatórios sugerem que a incidência de pessoas com a doença causada por MNT tem aumentado durante as últimas décadas, entretanto, isto não foi confirmado, devido uma falta de esforços globais para manter uma vigilância sobre a doença (GRIFFITH et al., 2007).

1.1. JUSTIFICATIVA

A doença causada por Micobactérias não tuberculosas (MNT) vem sendo muito diagnosticada nos últimos anos no mundo, principalmente devido ao avanço das técnicas de biologia molecular, levando a descoberta de várias espécies novas de micro organismos, e pela epidemia de HIV. Mesmo com os crescentes diagnósticos da doença, ainda são poucos os protocolos existentes no mundo delineando o manejo terapêutico destes pacientes, visando evolução clínica satisfatória. Em vista disso, esse estudo busca descrever a evolução clínica dos pacientes diagnosticados de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no intuito de

observar a conduta médica realizada e evolução dos doentes, permitindo que se estabeleçam avanços na escolha do melhor procedimento para tratamento.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. Objetivo geral

Observar a evolução clínica dos pacientes diagnosticados com doença pulmonar por Micobactérias não tuberculosas (MNT) atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de janeiro de 2000 até dezembro de 2010.

1.2.2. Objetivos específicos

- Descrever o perfil clínico da população em estudo;
- Verificar principais co-morbidades associadas;
- Verificar conduta terapêutica;
- Verificar adesão ao tratamento;
- Verificar evolução do paciente;

2. REFERENCIAL TEÓRICO

As espécies de Micobactérias Atípicas são classificadas conforme sua capacidade de causar doença no homem, como potencialmente patogênicas e não patogênicas (UEKI et al., 2005).

As potencialmente patogênicas podem causar diversos tipos de doença, inclusive a disseminada, lesando pulmões, gânglios, pele, articulações, e, se não forem tratadas no momento certo podem ser fatais ou levar a uma seqüela grave (ibid).

As MNT potencialmente patogênicas podem causar uma variedade de doenças em humanos e animais que diferem em severidade e importância em saúde pública (HADDAD et al., 2005).

Entre as espécies potencialmente patogênicas, as mais encontradas são *M. avium* (MAC) e *M. kansasii* (MARINHO et al., 2008; UEKI, et al., 2005).

Embora ainda um pouco obscura, a nossa compreensão de NTM patogênese está em expansão. Os mecanismos de defesa do organismo infectado contra as micobactérias atípicas são complexos e envolvem tanto os fatores específicos como inespecíficos de defesa. Primeiramente como defesa do hospedeiro está a integridade do epitélio, o pH gástrico e as citocinas (interleucina 8 e 12), influenciando a ativação de células T e a proteína de macrófagos associada a resistência. Neste contexto ocorre a apoptose dos macrófagos com os bacilos da MNT, regulado provavelmente pela IL-10 e pelo TNF (GLASSROTH, 2008).

O complemento e os neutrófilos ainda não possuem um papel neste mecanismo de defesa bem claro. Já os linfócitos natural Killer, através da secreção de interferon γ e TNF possuem um papel bem conhecido (GLASSROTH, 2008).

Poucas semanas após a infecção a imunidade específica do hospedeiro é mediada por linfócitos CD4 e produção de IL-2, TNF e IFN- γ (GLASSROTH, 2008).

A doença disseminada causada por MNT é uma manifestação caracterizada por um defeito imunológico, ou adquiridos, como o HIV e fatores iatrogênicos, ou defeitos no IFN e IL-12. No entanto, esses fatores genéticos apenas predisõem à doença disseminada (GRIFFITH et al., 2007).

Desta forma a deficiência de linfócitos CD4 (contagem de linfócitos abaixo de 50) no paciente HIV e defeito no IFN γ , no paciente não HIV, tem sido relacionadas a infecção por MNT (GLASSROTH, 2008; GRIFFITH et al., 2007).

Estudos recentes relacionam a infecção com uma apresentação especial do MNT (GLASSROTH, 2008).

As micobactérias atípicas podem causar doença pulmonar tanto em doentes com SIDA, doença pulmonar subjacente ou em pessoas sem doença pulmonar prévia (HADDAD, et al., 2005; KATOCH, 2004; MARINHO et al., 2008).

Em relação as patologias respiratórias crônicas, as mais associadas com o desenvolvimento concomitante de doença por MNT são o DPOC, bronquiectasias, seqüelas de TB, fibrose cística, pneumoconioses (como a silicose), fibrose por radioterapia, Câncer broncogênico, aspiração crônica e alcoolismo. A fibrose cística e aspiração de conteúdos gástricos recorrentes (relacionada a trauma na via aérea) se relacionam com a doença causada por Micobactérias de crescimento rápido (*M. Fortuitum*; *M. Abscessus* e *M. Chelonae*) (HADDAD et al., 2005; KOH et al., 2005; MARINHO et al., 2008).

As bronquiectasias são um fator de risco e uma consequência da infecção por MNT, podendo ter colonização ou infecção, sendo os principais causadores de bronquiectasias o MAC e o *M. abscessus* (MARINHO et al., 2008).

A MNT pode causar doença localizada ou disseminada em pacientes imunocomprometidos, dependendo da espécie isolada e da sua carga de CD4. A espécie mais relacionada a doença disseminada é o MAC (KATOCH, 2004; PEDRO et al., 2008).

Na ausência de qualquer patologia pulmonar prévia, as pessoas principalmente acometidas pela doença são mulheres não tabagistas, entre 40 e 80 anos, possuindo prolapso da válvula mitral ou anormalidades da parede torácica (escoliose ou *pectus excavatum*), que predispõem as infecções por micobactérias atípicas. (prevalência maior em pacientes com MNT do que se compararmos com pacientes com tuberculose) (MARINHO et al., 2008).

As MNT podem ser classificadas em quatro categorias, de acordo com a classificação de Runyon, sendo divididas pelo tempo de crescimento e produção de pigmento. Os grupos I a III são de crescimento lento e do grupo IV de crescimento rápido (colônias se formam menos de 7 dias). Os grupos de crescimento lento são divididos da seguinte forma: grupo I- fotocromógenas (produtoras de pigmento em presença de luz), grupo II- escotocromógenas (produtoras de pigmento em ausência de luz) e grupo III- acromógenas. Esta classificação é muito importante clinicamente. Espécies com importância clínica por grupo incluem *M. kansasii* e *M. marinum* (grupo I), *M. szulgai*, *M. xenopi* e *M. scrofulaceum* (grupo II), complexo *M. avium* e *M. ulcerans* (grupo III) e *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. boletti* e *M. massiliense* (grupo IV) (CHIMARA et al., 2009).

A apresentação clínica da doença pulmonar por MNT pode ser semelhante a da Tuberculose. A Infecção devido à MNT deve ser suspeitada especialmente em casos nos o esquema básico contra Tuberculose não teve a resposta desejada (KATOCH, 2004; PEDRO 2008).

Os sintomas da doença pulmonar por MNT são variáveis e inespecíficas. No entanto, praticamente todos os pacientes têm tosse crônica ou recorrente. Outros sintomas incluem a variável produção de expectoração, cansaço, mal-estar, dispnéia, febre, dor no peito, e perda de peso (principalmente nas formas avançadas da doença) (CAMPOS, 2000; GRIFFITH et al., 2007; KOH et al., 2005).

Febre e sudorese são menos frequentes (50% dos pacientes) do que com a tuberculose, exceto nos forma de hipersensibilidade (GLASSROTH, 2008).

Já os sintomas constitucionais são progressivamente mais prevalentes com o avanço da doença pulmonar por MNT (GLASSROTH, 2008; GRIFFITH et al., 2007).

A avaliação física é muitas vezes complicada pela coexistência de doenças pulmonares, como bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença das vias aéreas associadas com o tabagismo, fibrose cística, e pneumoconiose (GRIFFITH et al., 2007; KOH et al., 2002).

Nestas pessoas com doença pulmonar pré-existente, na maioria dos casos se diagnostica a doença causada por MNT pelo agravamento dos sintomas antes sentidos (dispnéia principalmente), quando se faz uma investigação da causa desta exacerbação (difícil de separar sintomas) (KOH et al., 2005; MARINHO et al., 2008).

Na ausculta pulmonar, os resultados podem incluir roncos, estertores, sibilos e guinchos (GRIFFITH et al., 2007).

Esta doença tem uma evolução lenta, podendo haver sintomas durante meses ou anos antes do diagnóstico ser firmado, sendo 6 meses a média de evolução até ser diagnosticada. Já pacientes com AIDS tem o diagnóstico feito mais rápido, em média de 3 a 4 meses (EL-SOLH et al., 1998; MARINHO et al., 2008).

Fazendo-se uma comparação entre pacientes com e sem AIDS e que possuem a doença causada por MNT, a febre foi mais freqüente nos pacientes imunossuprimidos, sendo a tosse o sintoma mais comum entre estes dois grupos de pessoas, seguida pela dispnéia e perda de peso (EL-SOLH et al., 1998).

Na comparação de exames laboratoriais, a contagem de leucócitos e hemoglobina é baixa e a creatinina sérica são maiores nos pacientes infectados pelo HIV (EL-SOLH et al, 1998).

Os achados radiográficos característicos da doença pulmonar por MNT dependem se a doença é basicamente fibrocavitária, vista em homens de meia idade, idosos, fumantes, alcoolistas, com doença pulmonar subjacente, (semelhante a TB), ou nodular com bronquiectasias (predomina em mulheres idosas, não fumantes, sem doença pulmonar previa, que envolve lobo médio e lígula, chamada síndrome de Lady Windermere) (GLASSROTH, 2008; GRIFFITH et al., 2007; MARINHO et al, 2008).

Deve-se observar como critério radiográfico a presença de infiltrados, cavitação ou nódulos múltiplos na radiografia simples de tórax. Na TCAR esses nódulos bilaterais (ramificando nódulos centrolobulares com padrão em arvore em brotamento), devem possuir menos de 10 mm, bronquiectasias multifocais nos pulmões e inflamação peribronquiolar, anormalidades características da doença por MNT (KOH et al, 2002; GRIFFITH et al 2007; GLASSROTH, 2008).

De acordo com a espécie de MNT vai ocorrer um padrão radiológico, como a doença causada pelo MAC e *M. kansasii* são semelhantes ao da TB pós-primária, com lesões clássicas de zona superior do pulmão, na região apical e posterior, com uma alta positividade no diagnostico pelo exame da baciloscopia pelo escarro (KOH et al, 2002; MARINHO et al, 2008).

Os achados radiológicos da doença fibrocavitária causada por MNT se caracterizam por possuírem paredes mais finas; dispersão da doença ocorre mais por contiguidade do que por via bronco gênica; pode produzir uma participação mais marcante da pleura, sem produzir derrame, ao redor das áreas envolvidas de pulmão, diferentemente da tuberculose. Porém, nenhuma destas diferenças é especifica para confirmar o diagnostico (CAMPOS, 2000; KOH et al, 2002; GRIFFITH et al 2007).

Em alguns pacientes, MNT pode produzir nódulo pulmonar solitário sem ter cavitação, estando na maioria dos casos no lobo inferior do pulmão (GRIFFITH et al 2007).

A presença de cultura positiva e a manutenção do padrão radiológico durante vários anos, especialmente no paciente com MAC, não exclui que a doença esteja ativa, já que, em média cerca de 6 anos passam para que ocorra alteração radiológica na doença por MNT. Se não for realizado a biópsia pulmonar, o paciente com esse quadro deve ser acompanhado para uma possível evolução da doença (MARINHO et al, 2008; KOH et al, 2002).

O diagnóstico de doença causada por micobactérias atípicas é de exclusão de outras patologias que afetam o pulmão, exigindo muita cautela para ser feito. (HADDAD, et al 2005; KOH et al 2005).

É necessário avaliar os achados clínicos e radiológicos do paciente e como os mesmos podem não diferir clinicamente da tuberculose, é de fundamental importância para o estabelecimento do diagnóstico a correlação clínico-laboratorial (POROCA et al., 2009).

Como sintomas clínicos temos os Sintomas pulmonares, opacidades nodulares ou cavitárias na radiografia do tórax ou TCAR que mostra bronquiectasia multifocal com múltiplos pequenos nódulos (GRIFFITH et al 2007).

O diagnóstico microbiológico da tuberculose e das doenças causadas pelas MNT exige a detecção, isolamento e identificação da espécie (CHIMARA et al 2009).

Ao contrário de *M. tuberculosis*, MNT não são patógenos obrigatórios o seu isolamento em locais não estéreis do organismo pode significar colonização transitória ou contaminação, principalmente se o paciente possui doença pulmonar prévia (ibid).

A significância de um isolamento só poderá ser realizada dependendo da amostra onde foi isolado o agente, o número de isolamentos, o grau de crescimento e o tipo de agente. Em

geral são necessários múltiplos isolamentos de locais não estéreis para estabelecer o diagnóstico de doença, enquanto uma única cultura de um local estéril, particularmente se a histologia é característica, é suficiente (MARINHO et al., 2008).

Para a confirmação do diagnóstico laboratorial das MNT, se realiza o isolamento da mesma espécie em duas culturas positivas com baciloscopias negativas, ou duas culturas positivas e uma baciloscopia positiva; ou cultura positiva de pelo menos um material de lavado brônquio alveolar, coletadas no período de um ano (GRIFFITH et al 2007; ZAMARIOLI et al , 2008).

A biópsia com características histopatológicas de MNT, associada uma cultura ou baciloscopia positiva também fecha critérios diagnósticos (GRIFFITH et al 2007).

Pacientes que estão com suspeita de doença pulmonar por MNT, mas não atendem aos critérios de diagnóstico deve ser seguido até que o diagnóstico seja firmemente estabelecido ou excluído (GRIFFITH et al 2007).

A baciloscopia é o exame que se baseia na pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes, sendo indicado nos casos onde ocorre suspeita de micobacterioses. É o método menos sensível, já que necessita de 5000 a 10000 bacilos por ml, porém é o mais barato e mais rápido para detecção dos pacientes sintomáticos respiratórios que procuram o serviço de saúde com tosse e expectoração há mais de três semanas (CHIMARA et al 2009; POROCA et al, 2009).

Culturas positivas de escarro para MNT devem, no entanto, ser interpretados com cautela. A cultura positiva de MNT em uma única amostra de escarro não é a certeza de que está com a doença, especialmente quando o bacilo é cultivado em pequenas quantidades. (KOH et al, 2002).

Mesmo com os avanços na medicina molecular, a cultura ainda é um exame indispensável, pois confirma o diagnóstico, proporciona a identificação da espécie (necessita

de 100 bacilos por ml de escarro) e testa a sensibilidade às drogas (diferente de acordo com a espécie de MNT), constituindo exame padrão ouro, porém tem como desvantagem o período de 6 a 8 semanas para visualização das colônias, atrasando o diagnóstico definitivo (CHIMARA et al., 2009; POROCA et al., 2009).

Uma vez que o tratamento e a epidemiologia das infecções por MNT são diferentes da doença causada pelo *M. tuberculosis*, sua identificação é muito importante para o diagnóstico, terapia e controle da doença (CHIMARA et al., 2009).

Em relação à sensibilidade da cultura para o diagnóstico de MNT, os estudos de HUANG et al relatam taxas de 45% de falsos negativos. Isto pode ser explicado pela baixa concentração na cavitação de micobactérias atípicas, assim a análise da secreção é mais confiável. Desta forma, diante de uma suspeita clínica, com culturas negativas, deve-se efetuar a broncoscopia com coleta de matérias para exame histopatológico para poder excluir a doença (MARINHO et al, 2008).

Fazer o diagnóstico de doença pulmonar NTM não exige a instituição da terapêutica. É uma decisão individualizada baseada no quadro clínico- radiológico e nos potenciais riscos e benefícios da terapia. (GRIFFITH et al., 2007)

O tratamento das infecções por MNT depende das diferentes espécies e requer drogas alternativas, por longo período de tempo (de 18 a 24 meses) (PEDRO et al., 2008).

As recomendações do tratamento, como a duração da terapia de 12 a 18 meses após resultados de culturas de escarro negativos, podem ser ultrapassados, de acordo com a experiência do médico assistente com o bacilo em questão. Esta recomendação é válida, devido levar a ter poucos casos de falhas e recaídas, principalmente quando o organismo é sensível a rifampicina no primeiro escarro que se realizou a cultura (GLASSROTH, 2008).

Em pacientes HIV positivos, em uso de TARV, o esquema de tratamento só deverá ser interrompido com no mínimo seis meses da contagem de linfócitos CD4 ter ultrapassado > 100cel/mm (HADDAD et al., 2005)

Devido a maior parte dos portadores da doença causada por micobactérias atípicas serem idosos, e utilizarem um grande numero de fármacos, deve-se monitorar a ocorrência de interações medicamentosas (CAMPOS, 2000).

Testes de sensibilidade ao antibiótico são recomendados para serem utilizados, principalmente se não existe resposta terapêutica empírica ou recaídas (GLASSROTH, 2008).

Como ainda existem lacunas no conhecimento das doenças causadas por MNT, as recomendações terapêuticas devem ser consideradas temporárias. E na medida em que o perfil de sensibilidade for definido no mundo, esquemas mais efetivos vão substituir as atuais recomendações (CAMPOS, 2000).

Deve-se considerar para a escolha do tratamento o padrão da doença, o organismo que esta causando, o grau da doença e o estado geral do paciente. Assim, pacientes com doença extensa nos pulmões, sem condições cirúrgicas ou responsivos ao uso de drogas devem ser tratados com uso de medicamentos. Já pacientes difíceis de tratar e doença localizada podem ser beneficiados pela ressecção cirúrgica com uso adjuvante de antibióticos com amplo espectro de cobertura (GLASSROTH, 2008).

Em alguns casos de pacientes com doença lentamente progressiva podem ser de difícil tratamento, mesmo utilizando-se do tratamento medicamentoso correto (GLASSROTH, 2008).

Como exemplos de sintomas adversos dos fármacos temos: os sintomas visuais (etambutol e rifabutina), de comprometimento do SNC (cicloserina, ciprofloxacina, ofloxacina, etionamida), gastrointestinais (etionamida), do fígado (isoniazida, rifampina, etionamida, claritromicina, rifabutina), dos rins (estreptomicina, amicacina), da audição e da

função vestibular (estreptomicina, amicacina, azitromicina) e marcadores hematológicos (sulfonamidas, cefotaxina, rifabutina) devem ser pesquisados durante todo o tempo de uso dos medicamentos (CAMPOS, 2000).

M. kansasii e o *Mycobacterium szulgai* são organismos que geralmente respondem ao tratamento. Regimes incluindo rifampicina (600mg/d) e etambutol (15mg/kg/d) têm sido utilizados com bom sucesso para a *M. kansasii*, embora a contribuição da isoniazida (300mg/d) não foi bem documentada. Normalmente, estas três drogas são administradas em doses utilizadas para a tuberculose, com etambutol sendo administrados no limite superior do intervalo de dose (25mg / kg) para os primeiros dois meses de terapia, e em seguida, 15 mg / kg para o restante do tratamento (GLASSROTH, 2008; GRIFFITH et al., 2007).

Em pacientes graves, ou com doença disseminada pode-se adicionar um aminoglicosídeo, principalmente a estreptomicina (dose de 0,5 a 1,0 g IV, três vezes por semana para os primeiros 2 a 3 meses de tratamento) (GLASSROTH, 2008).

Em pacientes em retratamento (por serem resistentes especialmente à rifampicina, e, em pacientes com intolerância ao regime tradicional), se observou o uso da claritromicina contra o *M. Kansassi* (ibid).

O uso de fluoroquinolonas e sulfametoxazol é recomendado em pessoas co-infectadas pelo HIV com terapia antirretroviral ativa, já que pode ocorrer interação com rifampicinas (GLASSROTH, 2008).

Foi utilizado também o esquema tríplice com a claritromicina (500 a 1.000 mg por dose), rifampicina (600 mg) e etambutol (25mg / kg por dose), em uma média de 13 meses possuindo uma alta eficácia (GLASSROTH, 2008).

Para tratar a doença pulmonar causada por MAC, com doença nodular e bronquiectasias, o regime atualmente preconizado é de claritromicina (1.000 mg) ou azitromicina (500 mg), já que se forem cepas virgens de tratamento elas demonstram ser sensíveis à estas drogas, rifampicina (600 mg) e etambutol (25 mg / kg) três vezes por semana. Se for usado a rifampicina, etambutol, isoniazida, e esquemas sem um macrolídeo, cura após 5 anos de término do tratamento e taxas de mortalidade foram de aproximadamente 30% e 36%, respectivamente (GLASSROTH, 2008; GRIFFITH et al 2007).

Pacientes com AIDS deve receber a profilaxia contra MAC, se tiver contagem de linfócitos CD4 menor que 50 células, com Azitromicina 1200 mg / semana ou claritromicina 1.000 mg / dia têm eficácia comprovada. Rifabutina 300 mg / dia, também é eficaz, mas bem menos tolerada (GRIFFITH et al 2007).

Para doença disseminada por MAC deve-se preconizar a claritromicina (1.000 mg / d) ou azitromicina (250 mg / d) e etambutol (de 15 mg / kg / d), com ou sem rifabutina (150-350 mg/d) (GRIFFITH et al., 2007).

Já no tratamento das micobactérias *M. chelonae* e *M. fortuitum* deve-se realizar primeiro o teste de sensibilidade com as seguintes drogas: amicacina e tobramicina para a *M. chelonae*, claritromicina, quinolonas, sulfametoxazol, doxiciclina e imipenem, utilizando-se sempre duas ou mais drogas (GLASSROTH, 2008).

O *M. abscessus* é provavelmente uma das micobactérias atípicas mais difíceis de tratar, devido ser uma doença lenta e progressiva ao longo dos anos. Para este bacilo, existem esquemas terapêuticos sem eficácia comprovada. Desta forma utiliza-se claritromicina 1000 mg / dia, com amicacina/ imipenem, podendo causar melhora clínica e regressão da doença. Atualmente se preconiza uso de teste de sensibilidade para a escolha do melhor antibiótico associado, se doença localizada, a ressecção cirúrgica para uma melhor oportunidade de cura. A monoterapia com macrolídeos na maioria dos casos leva a resistência dos bacilos. (GLASSROTH, 2008; GRIFFITH et al., 2007).

Se a doença por *M. abscessus* for localizada, e após longos períodos de antimicrobianos, deve-se considerar tratamento cirúrgico para a ressecção da doença (GLASSROTH, 2008).

A cura da doença causada por MNT pode ser um pouco mais lenta do que quando se tratam a tuberculose (GLASSROTH, 2008).

Se novos medicamentos, de maior efetividade e menor toxicidade, não forem inseridos na terapêutica das doenças causadas por MNT, pode ser para alguns doentes que o próprio tratamento seja mais sofrido que a própria doença (CAMPOS, 2000).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, observacional, de fonte secundária, de coleta e análise de prontuários, de série de casos.

O local de realização da pesquisa foi o Hospital Universitário João de Barros Barreto, no município de Belém, Pará.

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa segundo critérios da ATS, atendidos no HUIBB no período de janeiro de 2000 até dezembro de 2010. Foram excluídos os pacientes sem critérios para o diagnóstico de doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa segundo orientações da ATS.

A coleta de dados foi realizada por meio da análise dos dados dos prontuários obtidos através no Departamento Médico e Estatístico (DAME) do referido hospital, com a utilização de um protocolo de pesquisa previamente formulado (Apêndice A).

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados no programa *Microsoft Office Excel 2007*. Foi realizada análise descritiva dos dados com a distribuição de frequências apresentadas em gráficos em seus valores absolutos.

As variáveis estudadas foram: aspectos clínicos, principais co-morbidades associadas; conduta terapêutica, adesão ao tratamento e evolução do paciente.

A pesquisa seguiu os requisitos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Porém não foi possível a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em função da pesquisa ser baseada em análise de prontuários (Apêndice B). O projeto teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto (Anexo A).

Os riscos que poderiam ocorrer para os sujeitos da pesquisa seriam de natureza moral no caso de suas identidades serem reveladas e divulgadas. Para evitar tais constrangimentos, e assegurar o sigilo foram utilizados números cardinais para a identificação de cada paciente. Outro risco seria o fato de a pesquisa ser realizada com base na coleta de dados de prontuários, podendo, desta forma, haver erros nesse material, favorecendo a possibilidade de não se ter uma total precisão nas informações coletadas. Para evitar este risco, os dados em que foram detectados erros foram excluídos da pesquisa.

O benefício da pesquisa consiste no melhor esclarecimento da evolução clínica dos pacientes com doença pulmonar por *Micobactéria não tuberculosa* (MNT) associada à terapêutica utilizada atualmente, com proposta de contribuir para o estabelecimento de avanços na escolha do melhor procedimento para tratamento, prevenção e controle desta doença e suas complicações.

4. RESULTADOS

O gráfico 1 se refere ao método como foi realizado o diagnóstico de doença por MNT. Na maioria dos casos, o diagnóstico foi feito através da baciloscopia e da cultura (11 casos). A cultura isoladamente foi o segundo mais utilizado (6 casos). O LBA somado com a cultura foi feito em um paciente. Em um caso, o diagnóstico de não foi fechado, tendo sido realizada prova terapêutica.

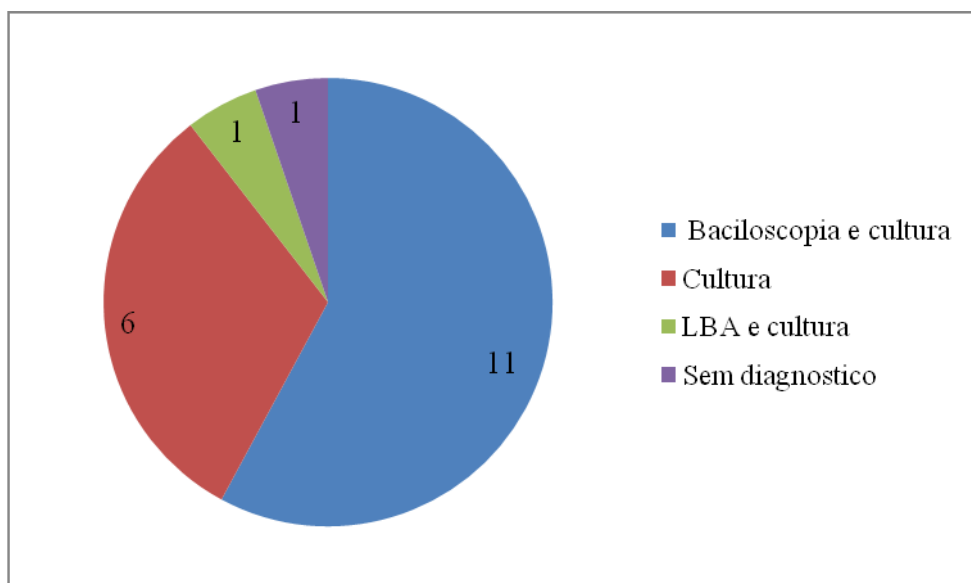


Gráfico 1 – Diagnóstico de MNT.

O gráfico 2 se refere ao tipo de MNT isolada. Foi realizado o isolamento de 19 MNT em 19 pacientes, sendo que neste estudo 5 pacientes não tiveram a espécie de micobactéria identificada, ficando com o diagnóstico de MNT. Nos pacientes em que foi realizado o isolamento, o bacilo mais encontrado foi o *M. intracellulare*, em 3 casos. O segundo mais encontrado foi o *M. massiliense*, o *M. gordonae* e o *M. avium* em 2 pacientes. Os demais *M. zulgai*, *M. scrofulaceum*, o *M. simiae*, *M. kansasii* e o *M. abscessus* não estiveram presentes em mais de um paciente. Um dos pacientes onde só houve isolamento em uma amostra tratava-se de MNT não especificada.

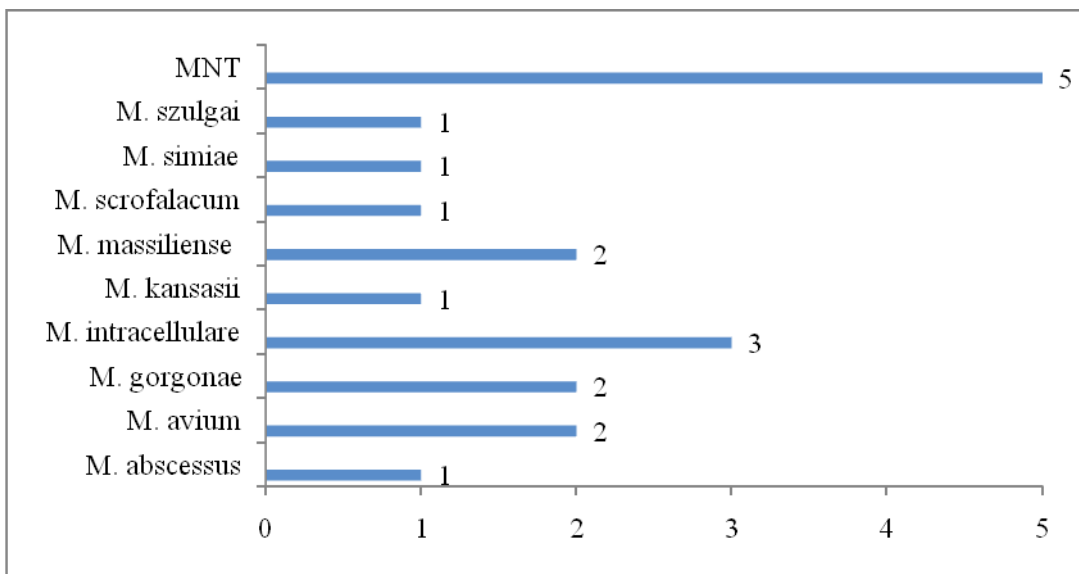


Gráfico 2 – Espécies de MNT isoladas.

O gráfico 3 relata as co-morbidades encontradas nos pacientes incluídos no presente estudo. A mais encontrada foi o tabagismo, observado em 10 pessoas. A segunda mais encontrada foi tuberculose prévia, visto em 6 pacientes. As bronquiectasias foram vistas em 5 pacientes, sem relato de Tuberculose prévia. Pacientes com HIV foram em número de 4; DPOC e o Álcool foram as co-morbidades menos observadas, apenas em 2 pacientes cada.

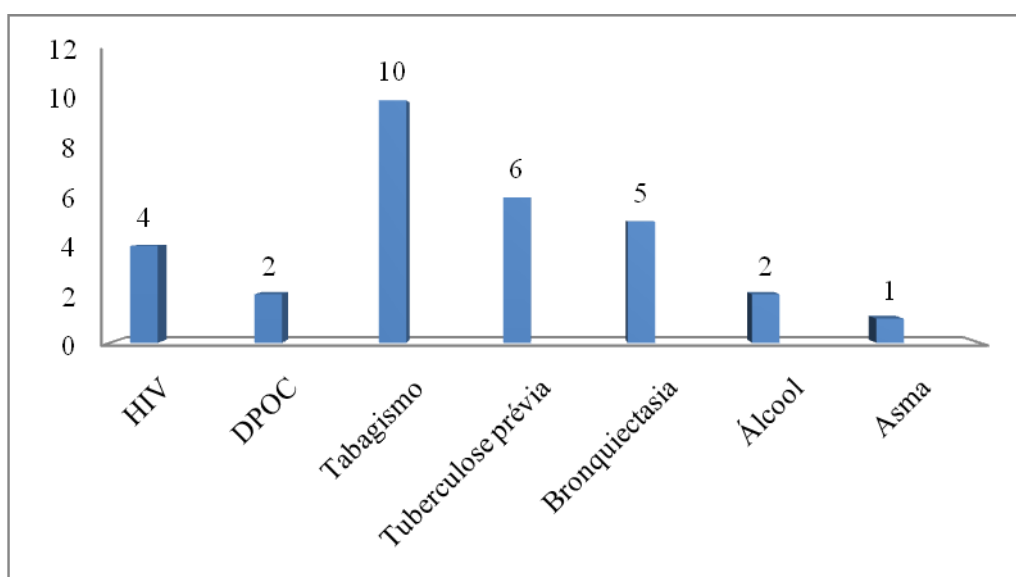


Gráfico 3 – Co-morbidades encontradas nos pacientes estudados.

Em relação ao sexo dos pacientes diagnosticados com MNT (Gráfico 4), foi visto a que a maioria dos casos ocorreu em homens (10 casos ou 52%).

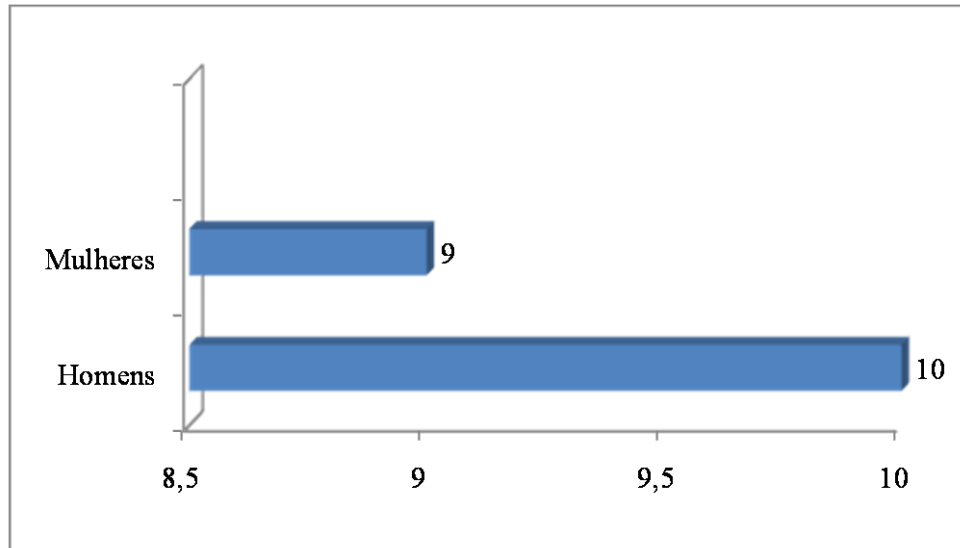


Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes segundo o sexo.

O Gráfico 5 se refere a idade dos pacientes incluídos na pesquisa, verificando-se que a maioria dos pacientes tinham mais de 50 anos (12 pacientes, 63%).

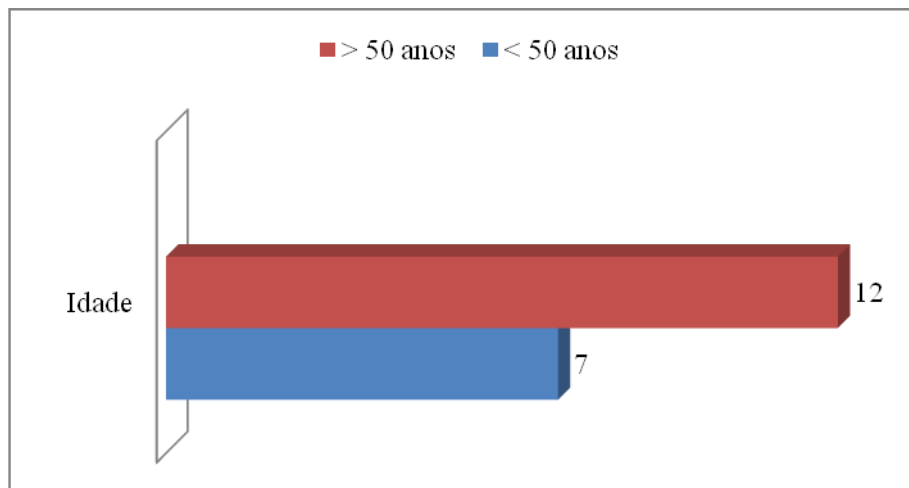


Gráfico 5 – Distribuição dos pacientes segundo a idade.

O gráfico 6 representa o a naturalidade e a residência atual dos pacientes da pesquisa. Foi observado que a maioria dos pacientes nasceu e viveu em outros municípios, fora da capital (10 pacientes moravam e 11 nasceram em outros municípios). Já em Belém viviam 9 pacientes e nasceram 8 .

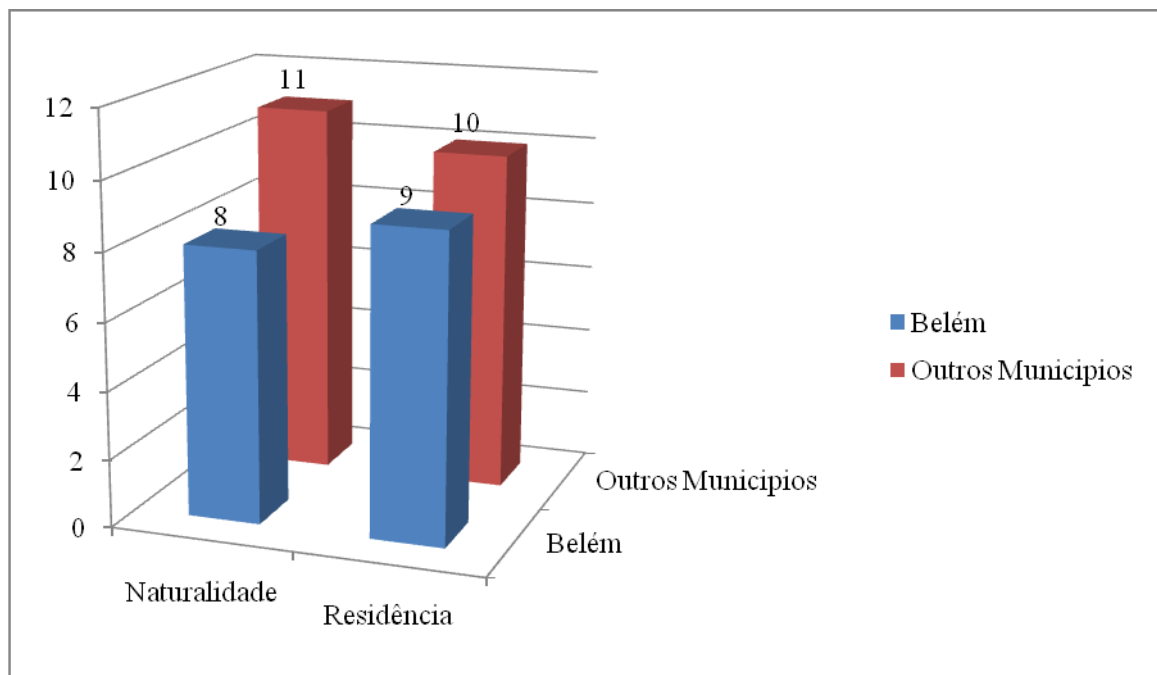


Gráfico 6 – Naturalidade e residência dos pacientes estudados.

O Gráfico 7 relata a profissão dos pacientes da pesquisa. A minoria dos pacientes (6) era do lar, e a maioria tinha outros tipos de profissão (13), sem relação com o trabalho doméstico e sem relação entre si.

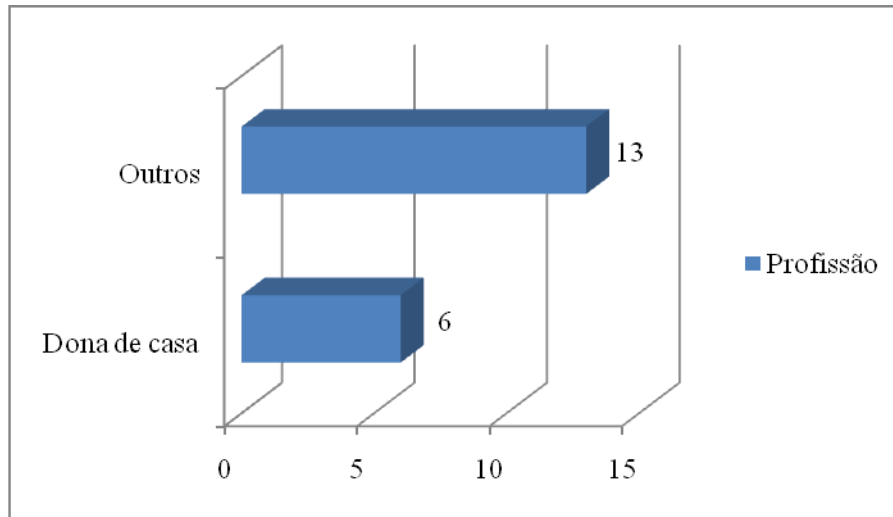


Gráfico 7 – Distribuição dos pacientes segundo a profissão.

O gráfico 8 relata o estado civil dos pacientes pesquisados. A partir dele se infere que a maioria dos pacientes (11) era casado, 5 se diziam solteiros e 3 viúvos.

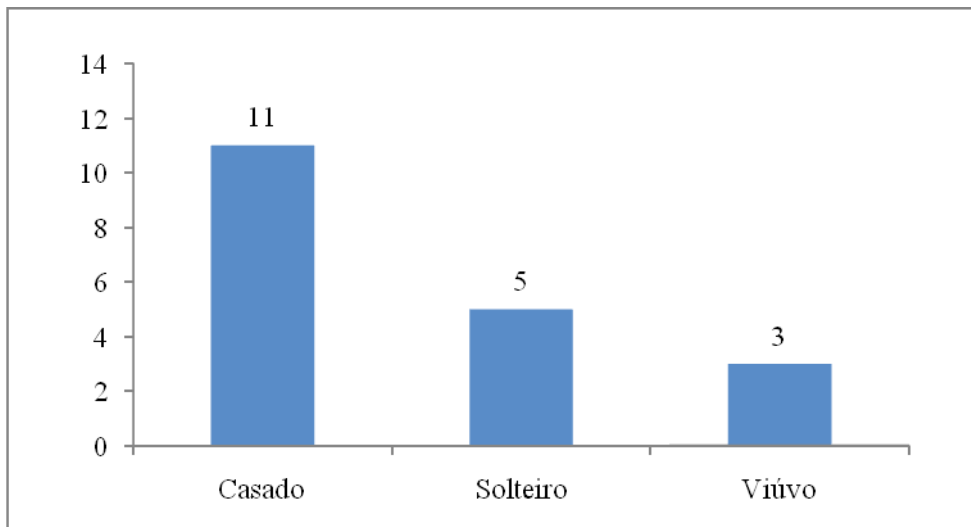


Gráfico 8 – Distribuição dos pacientes segundo o estado civil.

O gráfico 9 mostra os sintomas mais relatados pelos pacientes agrupados neste estudo. A tosse foi o sintoma mais frequente, citada por dezessete casos. Em segundo lugar, a dispnéia e a febre, ambas relatadas por treze pacientes. Seguiram-se dor no peito e perda de peso como queixas de nove e oito pacientes, respectivamente. Sete casos apresentaram hemoptise ou mal-estar geral. Apenas um paciente citou vômitos, sudorese ou cefaléia como queixas na infecção pulmonar por MNT.

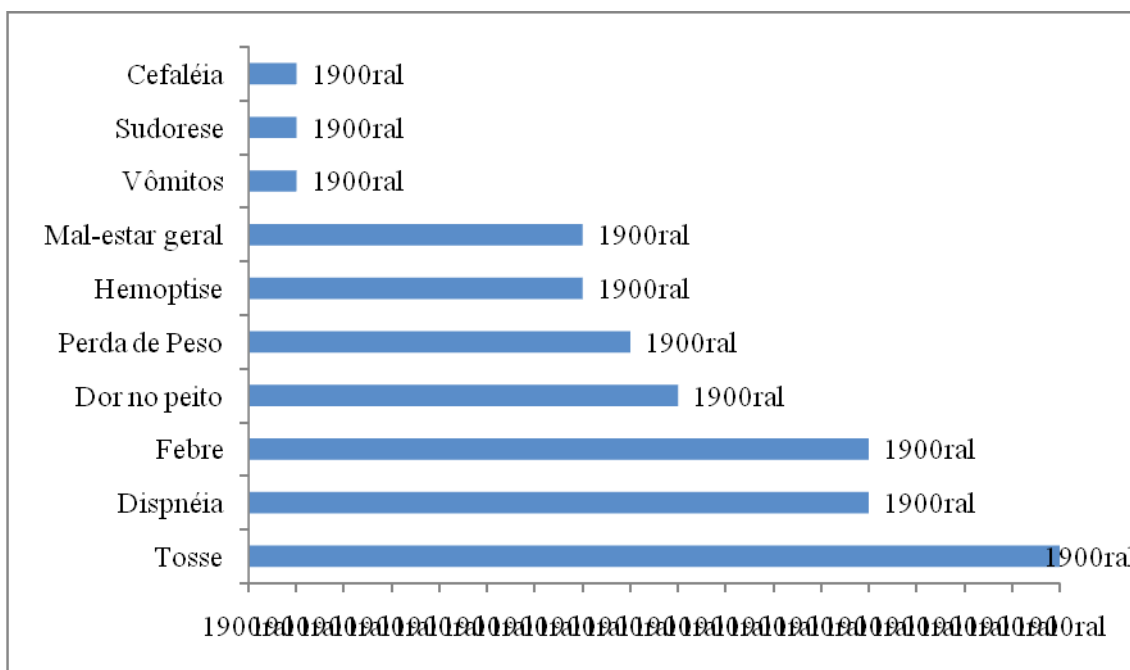


Gráfico 9 – Sintomas mais relatados pelos pacientes estudados.

Dentre os dezenove pacientes com infecção pulmonar por micobactéria não tuberculosa (MNT), nove foram tratados com amicacina, claritromicina e etambutol, que, portanto, foi o esquema mais utilizado. Três casos receberam ofloxacina e etambutol associados. Outros quatro esquemas de tratamento foram realizados (inclusive uma associação de tratamento para MNT e micobactéria tuberculosa), sendo cada um deles utilizado para apenas um paciente. Além disso, vale ressaltar que, em duas situações, os pacientes receberam esquemas para tuberculose pulmonar por micobactéria tuberculosa já que o diagnóstico de MNT veio apenas após o óbito, em um caso, e após evasão, no outro caso. Em um último caso, bastante curioso, um paciente obteve diagnóstico de infecção pulmonar por MNT e não houve outras anotações ou descrições no prontuário do hospital após este diagnóstico (ver

discussão). Os esquemas utilizados e o número de pacientes tratados com cada um estão expostos abaixo (Gráfico 10).

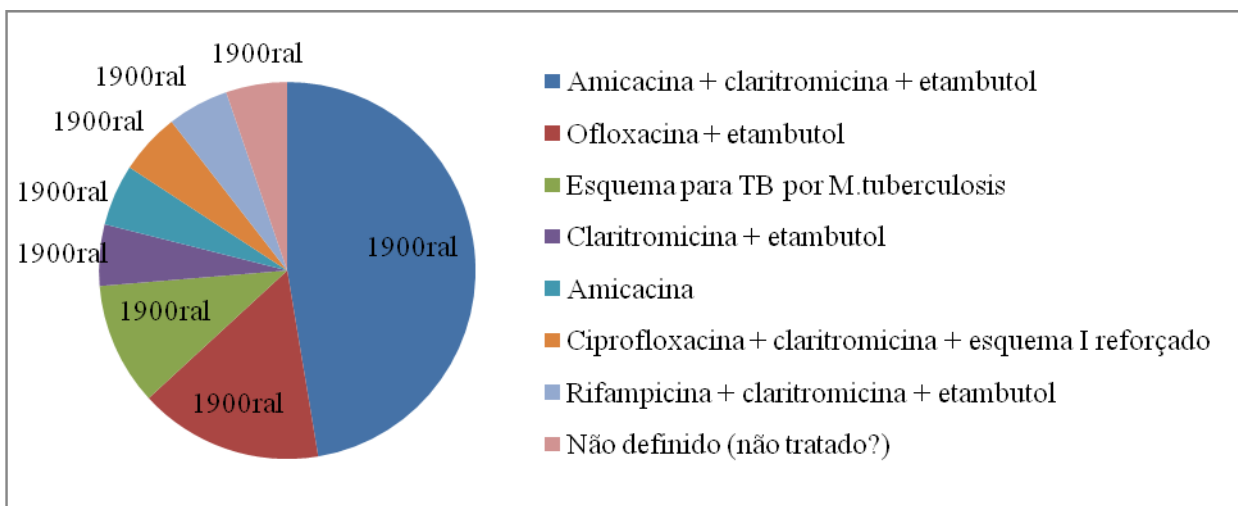


Gráfico 10 – Esquemas de tratamento utilizados.

Com relação ao tempo de tratamento (Gráfico 11), percebeu-se que oito pacientes trataram a infecção pulmonar por MNT por mais de um ano. Outros seis pacientes foram tratados por menos de um ano. Um paciente tratou a doença por exatamente doze meses. Um paciente que havia iniciado o tratamento no ano de 2007 abandonou o serviço antes de concluí-lo e retornou no ano de 2010, mantendo-se em tratamento para MNT até a data da análise de prontuários. Dois pacientes iniciaram tratamento em 2010 e, portanto, ainda estavam em tratamento quando estes dados foram coletados. Como já referido acima, um paciente teve diagnóstico de MNT e não constam informações em seus dados sobre o tempo de tratamento realizado.

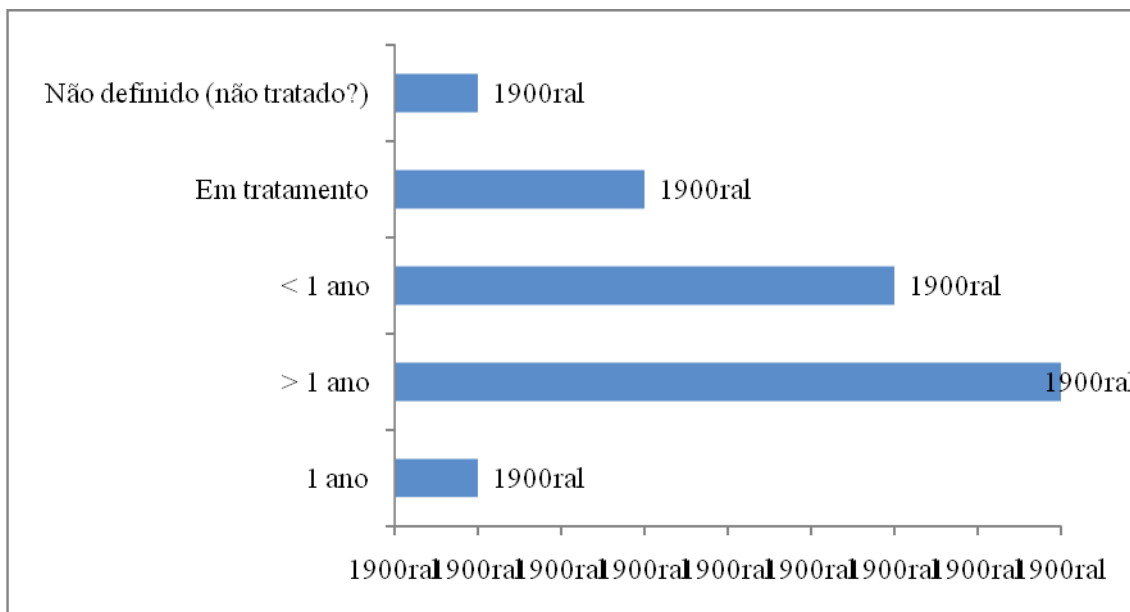


Gráfico 11 – Tempo de tratamento.

Conforme se pode perceber no Gráfico 12, seis pacientes não realizaram controle de cura do tratamento para MNT. A pesquisa de BAAR no escarro foi o método utilizado para controle de cura em oito pacientes e o lavado bronco- alveolar (LBA) foi utilizado em dois casos. Dois pacientes receberam alta do serviço baseada na melhora clínica. A justificativa para a não realização de controle de cura laboratorial em um destes dois casos foi a existência de uma patologia psiquiátrica que o tornava incapaz de produzir escarro. O outro paciente também não conseguiu escarro, porém, não foram encontradas mais justificativas ou explicações no prontuário.

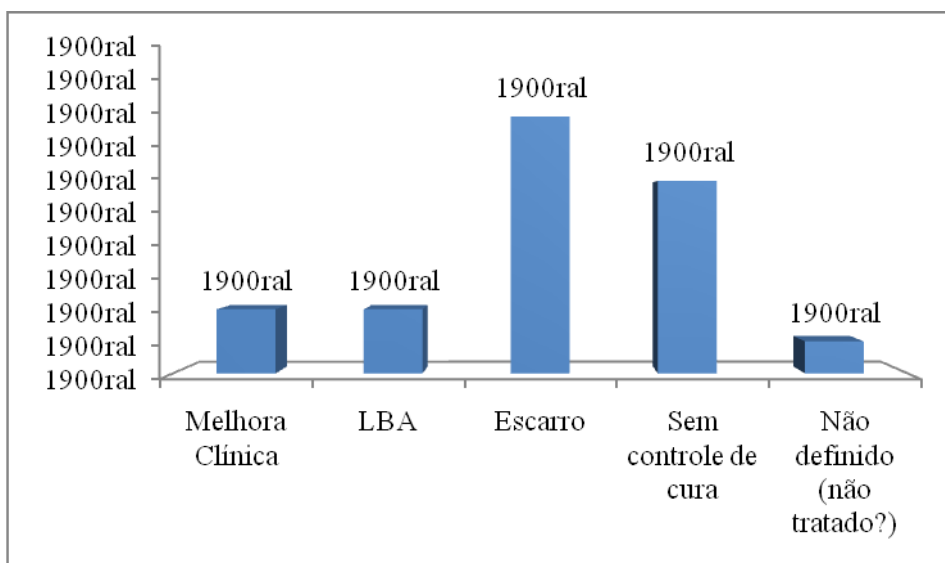


Gráfico 12 – Controle de cura.

A evolução dos casos de infecção pulmonar por MNT atendidos no HUIBB entre os anos de 2000 e 2010 pode ser verificada no gráfico 13. Através deste gráfico, percebe-se que a cura da doença ocorreu em sete casos. Outros sete pacientes abandonaram o serviço antes de receberem alta por cura. Um paciente evoluiu a óbito nos primeiros meses de tratamento e outro caso não foi acompanhado pelo hospital após o diagnóstico, sem sequer ter iniciado o tratamento. Três pacientes ainda encontram-se em tratamento já que iniciaram-no em 2010; entre eles, dois já apresentavam escarros negativos no momento da coleta de dados.

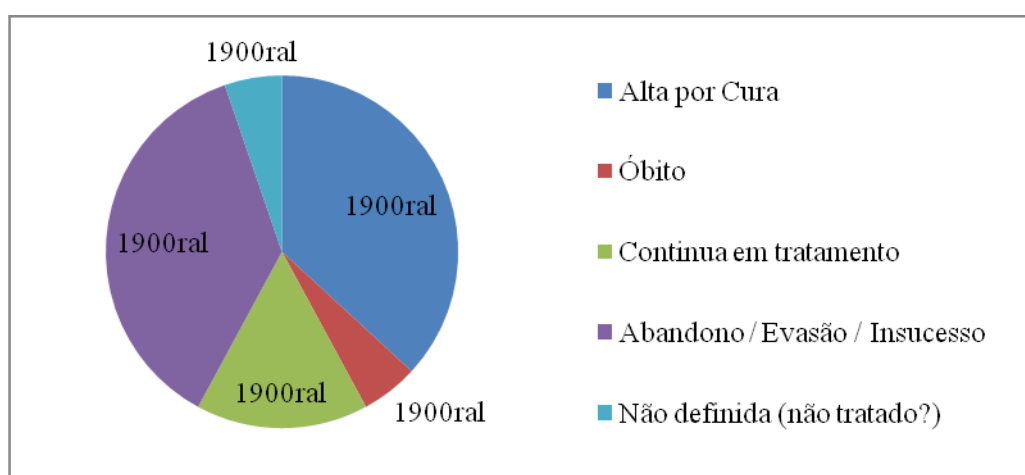


Gráfico 13 – Evolução dos casos.

5. DISCUSSÃO

Foram incluídos no presente estudo 19 pacientes com doença pulmonar por MNT de acordo com GRIFFITH et al. (2007). De acordo com Campos (2000), existe um maior isolamento de pacientes com MNT nas regiões sudeste e sul, devido uma maior cobertura laboratorial para diagnóstico de tuberculose nesses locais.

O maior percentual de isolamento nas regiões sudeste e sul pode ser determinado pela maior cobertura laboratorial, relativa à prevalência da tuberculose nestas regiões favorecendo o isolamento de MNT.

Em relação ao sexo dos pacientes diagnosticados com MNT, 52% dos casos eram homens. No estudo de Cassidy et al, 2009 e de Kim et al 2008 foi observado que a maioria dos pacientes com diagnóstico de MNT pulmonar era do sexo feminino. Porém, outros estudos como o de Ueki et al. (2005), Marinho et al. (2011), Ali et al. (2010) e Brian et al. (2011) citam o mesmo que o presente estudo, uma predominância de homens com a doença.

Em relação à idade dos pacientes este estudo observou que a maioria dos pacientes tinham mais de 50 anos (63%) semelhante do grupo analisado por Cassidy et al. (2009) e Marinho et al. (2011).

Por outro lado, Zamarioli et al. (2008) e Brian et al. (2011) encontraram um predomínio de pacientes com idade inferior de 50 anos.

O presente estudo cita que o principal meio utilizado para diagnóstico de MNT pulmonar foi através da baciloscopia e da cultura do escarro, em 11 casos (57%), seguido pela cultura do escarro de forma isolada em 6 casos (31%) e cultura do LBA em 1 caso.

A descoberta de MNT em uma única amostra de escarro não é prova de doença. A distinção entre colonização ou contaminação e infecção verdadeira é muitas vezes difícil e um tanto arbitrária. (KOH et al., 2002).

Utilizando critérios de Griffith et al. (2007) para diagnóstico de doença pulmonar por MNT, Zamarioli et al. (2008) observou que 80 % dos pacientes em seu estudo não tiveram esta confirmação. Dos 20 % restantes, 50% obtiveram diagnóstico somente pela cultura e a outra metade com cultura do escarro e baciloscopia. No estudo de Kim et al. (2008) também foi encontrado a maioria dos diagnósticos somente através da cultura do escarro, enquanto que o nosso estudo teve como base diagnóstica a baciloscopia somada a cultura do escarro.

No presente estudo os pacientes tiveram seu diagnóstico obtido de acordo com os critérios utilizados por Griffith et al. (2007), já que não existe no Brasil critérios para diagnóstico de MNT pulmonar e nem estatísticas oficiais.

Em relação ao isolamento de MNT este estudo verificou a presença de *M. intracellulare* em 3 pacientes (15%) e em segundo lugar a *M. massiliense*, o *M. gordonae* e o *M. avium* em 2 pacientes (10,5% dos casos). O, *M. zulgai*, *M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. kansasii* e o *M. simiae* foram observados em apenas 1 paciente (6 % dos casos). Em 5 pacientes (35%) não foi realizado o isolamento de MNT, já que neste momento não tinha o teste de identificação de MNT em Belém, assim se considera de acordo com Griffith et al. (2007), de forma geral, como infectado por MNT.

Vale ressaltar que o número de espécies pertencentes ao gênero *Mycobacterium*, de acordo com a literatura internacional, dobrou nos últimos 15 anos, com muitas novas espécies clinicamente significantes. Sendo o primeiro passo após isolamento a separação das espécies pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* das espécies de MNT. No Brasil, entretanto apesar de muitos trabalhos sugerirem que a incidência de micobacterioses tem aumentado nas últimas décadas, uma vez que estas doenças ainda não são de notificação obrigatória no Brasil, esta observação não pode ser comprovada com registros oficiais (PEDRO et al., 2008; UEKI et al., 2005; CHIMARA et al., 2009).

Das 95 espécies de micobactérias já isoladas no mundo, cerca de 30 se associam com doenças em humanos (KATOCH, 2003).

O estudo realizado por Kim et al. (2003) concorda com este estudo, com a presença do *M. intracellulare* como a MNT mais encontrada. Porém estudos como de Katoch (2003), Cassidy et al. (2009), Boletim de pneumologia 2000 consideram como MNT mais encontrada o *M. avium*, que no presente estudo foi a segunda MNT mais prevalente encontrada em 2 pacientes (10,5 % dos casos)

Existem estudos (UEKI et al., 2005; MARINHO et al., 2008; PEDRO et al., 2008) que consideram o patógeno mais prevalente o complexo MAC, que é composto pelo *M. avium* e *M. intracellulare*. O presente estudo considerou de forma separada as micobactérias não tuberculosas.

Este estudo encontrou o *M. massiliense* em 2 pacientes (10,5 % dos casos). Esta espécie de MNT não foi encontrada em nenhum outro trabalho observado e não é considerada por Griffith et al. (2007) como uma das principais espécies que causam doenças em humanos.

Este achado pode estar relacionado com o clima, os hábitos alimentares, tipo de água ingerida, característicos do nosso estado, totalmente diferentes dos outros locais onde já foram feitos estudos sobre MNT. Ressalta-se que de acordo com Assis et al. (2009) a infecção por *M. massilienses* se relaciona com água contaminada.

De acordo com os estudos de Ueki et al. (2005), Katoch (2003), o boletim de pneumologia sanitária 2000 e Marinho et al. (2008) a segunda espécie mais encontrada foi o *M. kansasii*, considerada potencialmente patogênica, sendo encontrada neste estudo em apenas um paciente. De acordo com Griffith et al. (2007) esta MNT é mais comumente encontrada nos EUA, Europa, sul da África e em minerações de carvão.

Ueki et al 2005, ao realizar estudo em todo o estado de São Paulo evidenciou a infecção por *M. kansasii* como a segunda mais prevalente. Já Pedro et al 2008 não teve a mesma incidência em estudo realizado na mesma cidade do interior de São Paulo (São José do Rio Preto).

No estudo de Won- Jung et al 2005, foi referido que o *M. kansasii* é o segundo patógeno mais comumente encontrado nos EUA e no Japão. No Reino Unido é visto como o principal causador de MNT.

O estudo de Zamaroli et al 2008 realizado na baixada santista, interior de São Paulo, demonstra que o *M. Kansasii* foi a principal espécie encontrada em 33 % dos pacientes, seguida pelo *M. avium* em 17 %.

Os estudos realizados em locais diferentes dos EUA, Kim et al 2008 (em Montana) e Cassidy et al 2009 (em Portland) citam que a segunda espécie de MNT mais encontrada é o *M. abscessus*, isolada em apenas um paciente neste estudo. De acordo com o ATS 2007, tem prevalência mundial, podendo ser encontrados juntamente com o MAC.

Entretanto, os estudos nacionais divergem destes estudos estrangeiros citados, pois não colocam esta MNT entre as mais prevalentes. Pedro et al. (2008) cita a infecção pulmonar por *M. Abscessus* após realização de procedimentos invasivos e sempre em um percentual pequeno dos pacientes. Assis et al. (2009) relaciona a infecção por *M. Abscessus* com água contaminada, que contaminam soluções, medicamentos e equipamentos médicos. Já Ueki et al 2005 não cita em seu estudo a presença de infecção pulmonar por *M. abscessus*.

O estudo de Pedro et al. (2008), cita que encontrou em cerca de 10% dos seus pacientes a presença de *M. gordonae*, relacionando-se com este estudo que observou o isolamento desta MNT em 1 paciente. Esta é normalmente considerada saprofita do ser humano (UEKI et al., 2005) e sua baixa incidência mostra a possibilidade de haver colonização transitória de MNT.

O *M. Fortuitum* é considerada potencialmente patogênica (GRIFFITH et al 2007), sendo responsável atualmente por muitos surtos recentemente descritos, tanto na literatura nacional (PEDRO et al 2008) como na internacional (CASSIDY et al 2009). Esta MNT não foi isolada nos pacientes incluídos no presente estudo.

O estudo de Ali et al 2010 excluiu dos seus resultados o complexo MAC e M kansaii, segundo Griffith et al 2007 estão entre as MNT mais prevalentes. As MNT mais encontradas foram o M xenopii e o M fortuitum. Doença por M xenopii era considerada uma doença rara e benigna, porém as últimas revisões tem observado aumento na prevalência desta MNT em imunocomprometidos. Nenhuma destas MNT foi descrita em nosso estudo.

As M. Zulgai e M. Scrofulaceum descritas em 6% dos pacientes do nosso estudo são consideradas por Griffith et al 2007 incomuns agentes para causar doença pulmonar e raramente isolados. Não foram observadas descrições destas MNT nos artigos pesquisados.

A infecção por M. Simiae também foi isolada em 6% dos pacientes, mas diferente das duas antes citadas, pode ser encontrada no sudoeste dos EUA, associada a pseudo surtos. (GRIFFITH et al 2007).

A infecção por MNT teve uma incidência elevada após a epidemia de AIDS nos anos 80 nos países desenvolvidos e também no Brasil se relacionando com a associação desta imunodeficiência. (GRIFFITH et al 2007; ZAMARIOLI et al, 2008)

Um grande número de estudos refere a intensa relação da co infecção entre o HIV e MNT pulmonar como o de Ueki et al 2005 com cerca de 60 % dos pacientes; Cassidy et al com 56 % ; Griffith et al 2007; Ali et al com 68%; Froes et al com 64 %.

Neste estudo, isto não foi observado, pois a co-infecção HIV e MNT pulmonar só foi encontrada em 28, 5 % dos pacientes, isto é em menos da metade dos pacientes, estando em concordância com o estudo de Brian et al 2011 em que apenas 3 % dos pacientes eram infectados pelo HIV, com Poroca et al 2009 quando cita que as MNT são reconhecidas, também, como importantes patógenos em indivíduos imunocompetentes.

Zamarioli et al 2008 ainda relata que as espécies M kansaii e M fortuitum apresentam maior frequência em indivíduos HIV negativos , mas o presente estudo evidenciou que a maioria dos pesquisados não possuíam HIV e mesmo assim ocorreu o isolamento apenas em um paciente de M. kansaii e nenhum de M. fortuitum.

Em relação as co-morbidades encontradas nos pacientes inclusos no presente estudo, observamos que a mais encontrada foi o tabagismo em cerca de 52,6% dos pacientes, da mesma forma que relata o estudo de Ali et al 2010 e Marinho et al 2008, que citam a maioria como fumantes ou ex fumantes. No entanto, ao contrario, os estudos de Kim et al 2008 e Brian et al 2011 dizem que a maior parte dos seus pacientes não tem antecedentes de tabagismo (68% e 58% dos pacientes respectivamente)

É comumente observado a associação com doenças que levam a alteração local ou sistêmica de imunidade, como DPOC, fibrose cística, bronquiectasia, alcoolismo (KATOCH, 2003; CASSIDY et al, 2009).

A asma brônquica foi citada por um paciente no presente estudo. Shitrit et al 2008 não cita a asma como co-morbidade importante, agrupando-a no grupo de doenças pulmonares crônicas.

A bronquiectasia foi vista neste estudo em 26,3% dos pacientes e de acordo com Marinho et al 2008 a relação entre bronquiectasias e MNT é complexa: as bronquiectasias são um fator de risco e uma consequência da infecção por MNT. Estes autores também citam a TB pulmonar previa como co-morbidades, em acordo com o nosso estudo que verificou Tb previa em 31,5% dos pacientes do estudo.

O alcoolismo que foi citado em 10,5 % dos pacientes neste estudo, também foi descrito no estudo de Katoch 2003 como fator de risco para MNT pulmonar. Alguns fatores como a imunodepressão causada pelo álcool, a microaspiração ou broncoaspiração corroboram com a incidência de MNT em pacientes que utilizam álcool.

Brian et al 2011 observou TB previa em apenas 10% dos pacientes; em relação a DPOC foi referido resultados de 23 %, superiores ao encontrado neste estudo que foi apenas de 10,5%.

Kim et al 2008 e Poroca et al 2009, citam alem das co-morbidades já relatadas a fibrose cística como fator de risco aumentado para o desenvolvimento de MNT pulmonar,

algo que não foi identificado no presente estudo. Pode-se associar este dado ao fato dos pacientes incluídos neste estudo serem adultos e idosos, e as pessoas com fibrose cística terem uma sobrevivência pequena nestas faixas etárias (RIBEIRO et al 2002).

Na ocorrência de quadro clínico radiológico compatível com Tuberculose, dadas as semelhanças e a maior prevalência dessa enfermidade, o diagnóstico de doença pulmonar por MNT pode ser de início conduzido, suspeitando-se apenas quando o tratamento anti-tuberculose não produz a resposta esperada. (KATOCH, 2003; ZAMARIOLI et al, 2008). Assim pacientes com TB prévia devem ser acompanhados criteriosamente para que não ocorra sub-diagnóstico de MNT.

A mudança atual no tratamento da TB pulmonar prevê a solicitação de cultura com teste de sensibilidade, se ao final do segundo mês de tratamento, não houver negatificação da baciloscopia, o que permitirá diagnóstico mais precoce, tanto da Tb pulmonar resistente, como da doença pulmonar por MNT.

Faz-se necessário o uso rotineiro do teste de sensibilidade as drogas para MNT e, desta forma estabelecer com bases mais evidentes o esquema terapêutico a cada paciente e espécie isolada.

O presente estudo evidencia que os principais sintomas encontrados nos pacientes com infecção pulmonar por MNT atendidos no HUIBB foram, em ordem de frequência, tosse, dispnéia, febre e dor no peito. Estes dados se assemelham aos que foram encontrados por Morrone et al (2003) que, ao estudar seis casos de *M.kansasii*, encontrou tosse produtiva, dispnéia, febre e emagrecimento como sintomas mais frequentes

Apesar de os sintomas de infecção pulmonar por MNT serem reconhecidamente variáveis e inespecíficos, é consenso que a tosse crônica é a queixa mais comum apresentado nesta doença. (GLASSROTH, 2008; MARINHO et al, 2008; KOH et al, 2005) Virtualmente, ela está presente em todos os casos. (GRIFFITH et al, 2007) Escarro produtivo e fadiga são outras queixas também bastante presentes. (CAMPOS, 2000; KOH et al, 2005) Sintomas

constitucionais, como perda de peso, apresentada por cinco pacientes em nosso estudo, são progressivamente mais intensos com a evolução da doença. (GRIFFITH et al, 2007)

No presente estudo, febre e dispnéia foram sintomas comumente encontrados, relatados por mais de 65% dos pacientes. Glassroth (2008) cita que estes dois sintomas são menos freqüentes nas infecções por MNT do que na tuberculose, porém, ressalta que podem estar presentes dependendo da forma de doença pulmonar apresentada. Outro fator relevante que pode intensificar e/ou diminuir a presença de sintomas na infecção por MNT é a presença de co-morbidades. Um grande exemplo disto é o estudo de EL-SOLH et al 1998, que mostrou que a febre é um sintoma significativamente mais freqüente em pacientes que apresentam doença por MNT e AIDS concomitantemente. A existência de co-morbidades não deixou de ocorrer no presente estudo, o que torna difícil diferenciar os sintomas causados pela MNT dos sintomas causados por outra doença de base, inclusive a SIDA. (KOH et al, 2005)

A hemoptise, presente em sete casos (36,8%) do presente estudo, é um sintoma considerado raro nas infecções por MNT. (GLASSROTH, 2008; EL-SOLH et al, 1998) Prince et al (1989) e Kennedy et al (1994) apud Marinho et al (2008) encontraram prevalências de hemoptise de 14% e 10%, respectivamente, em seus estudos. Já Marinho et al (2008) encontrou uma prevalência de 44% e referiu que a hemoptise tem sido mais freqüente em casos de positividade no exame cultural de expectoração. Em nosso estudo, verificou-se que seis dos sete pacientes que apresentaram hemoptise obtiveram culturas positivas.

É interessante ressaltar que, de acordo com o estudo de CAMPOS (2000), a apresentação clínica pode ser importante para direcionar o diagnóstico etiológico nas infecções por MNT. Este autor cita que, em um estudo entre doentes aidéticos com doença por MAC e por *M.genavense*, observou-se que os infectados pelo último apresentavam dor abdominal com maior freqüência. Esta relação não foi verificada por Glassroth (2008) que cita que os sinais e sintomas refletem a forma de doença por MNT e a presença de comorbidades, ao invés da espécie envolvida.

No grupo estudado no presente estudo, uma variedade enorme de esquemas foi utilizada, desde esquemas antigos para a tuberculose até os esquemas considerados ideais segundo a ATS.

Em relação ao esquema terapêutico, para Koh et al (2005), o mais importante é que o tratamento da infecção pulmonar por MNT requer individualização, fato que a torna bastante diferente da doença tuberculosa. Esta individualização dependeria basicamente da espécie de micobactéria isolada, da sua susceptibilidade a drogas, da existência de co-morbidades e do estado geral do paciente.

A variedade de esquemas utilizados pelos pacientes de nossa pesquisa se deve menos a individualização a que se refere Koh et al (2005) e muito mais a falta de padronização inicial. Progressivamente, passou-se a adotar o esquema recomendado pelo Centro de Referência Hélio Fraga/FIOCRUZ, utilizado para a maioria dos pacientes (9, 47%)

Cinco casos apresentaram isolamento de MAC (dois casos de *M.avium* e três casos de *M.intracellulare*) neste estudo. Historicamente, a terapia farmacológica para MAC foi apenas parcialmente efetiva por muito tempo. (KOH et al, 2005) Porém, com a introdução dos macrolídeos no esquema, especialmente os novos macrolídeos (claritromicina e azitromicina), os resultados sofreram grandes impactos e estas drogas passaram a ser o elemento mais importante no regime de tratamento para MAC. (GRIFFITH et al, 2007)

Atualmente, a claritromicina é a droga de escolha, no entanto, deve ser associada à pelo menos duas outras drogas para evitar a resistência. (HADAD et al, 2005) O esquema de tratamento recomendado pela ATS inclui claritromicina ou azitromicina, com rifampicina ou rifabutina e etambutol. Estreptomicina também deve ser utilizada de forma intermitente nos primeiros dois ou três meses de terapia e a amicacina pode ser adicionada quando há doença pulmonar grave. (HADAD et al, 2005; GRIFFITH et al, 2007) Em caso de resistência a claritromicina, os aminoglicosídeos devem ser utilizados. (DUBE et al, 1999 apud HADAD et al, 2005) Esta orientação é de difícil seguimento de maneira rotineira pela dificuldade na realização do antibiograma. Adicionalmente, no Brasil, o uso de rifampicina e rifabutina destina-se principalmente ao tratamento da tuberculose pulmonar e multirresistente

(respectivamente), dada a elevada prevalência desta doença no país e a sua destacada importância epidemiológica.

Quatro pacientes que apresentaram isolamento de MAC no presente estudo foram tratados com esquemas de claritromicina, amicacina e etambutol, seguindo as recomendações preconizadas, conforme mostrado acima. O quinto caso recebeu terapia com ofloxacina e etambutol, não sendo este o tratamento mais adequado nestes casos.

Em três pacientes atendidos no HUIBB com infecção pulmonar por MNT, o agente isolado foi o *M.gordoniae*. Apesar de existirem ainda poucas pesquisas sobre a susceptibilidade deste agente aos antibacterianos, as drogas mais consistentes para tratamento desta micobactéria incluem o etambutol, a rifabutina, a claritromicina, a linezolida e as fluoroquinolonas. (GRIFFITH et al, 2007) Um dos casos citados em nosso estudo foi tratado com esquema de claritromicina e etambutol enquanto que outro paciente recebeu, além destas duas drogas, a amicacina. Estes esquemas de tratamento seguiram a recomendação da ATS. O terceiro caso de *M.gordoniae* refere-se ao paciente sem acompanhamento neste hospital (possível transferência para outro serviço).

M.abscessus foi a MNT identificada na cultura de um paciente. O tratamento realizado, neste caso, foi a associação de etambutol e ofloxacina. Ao contrário dos casos de infecção em outros sítios por *M.abscessus*, a infecção pulmonar é conhecida por não ter um regime antibiótico adequado para seu tratamento. A cultura de escarro não costuma permanecer negativa por longos períodos e os testes de sensibilidade aos antibióticos devem ser recomendados para todos os pacientes. Outros métodos de controle de cura (como a melhora clínica e radiológica) podem ser utilizados e a cirurgia de ressecção pulmonar é uma alternativa no tratamento curativo destes pacientes. (GRIFFITH et al, 2007) O paciente com infecção pulmonar por *M.abscessus* apresentado neste estudo evoluiu com persistência de cultura de escarro positiva após doze meses de tratamento e abandonou o serviço hospitalar após este período.

A infecção pulmonar por *M.kansasii* (um caso no presente estudo) tem evolução oposta à citada acima para *M.abscessus* pelo fato de, geralmente, ser responsiva aos

antibióticos utilizados. Esquemas que incluem rifampicina e etambutol têm alcançado sucesso no tratamento da doença nestes pacientes. Em geral, a isoniazida é uma terceira droga utilizada neste esquema, em conjunto com as outras duas. (GLASSROTH, 2008) Infelizmente, o paciente apresentado em nosso estudo abandonou o tratamento logo no início e não apresentou negatização da cultura antes disso.

Com relação a *M.simiae* (um caso no estudo atual), o seu tratamento tem sido mostrado bastante complexo. Apesar de o esquema recomendado ser similar ao utilizado para doença pulmonar por MAC (ou seja, esquemas que envolvam macrolídeos), a resposta *in vivo* pode muitas vezes não corresponder à resposta *in vitro*. (GRIFFITH et al, 2007) Foi exatamente esta a evolução apresentada pelo paciente em questão, que foi tratado com amicacina, claritromicina e etambutol e, mesmo após dezoito meses, ainda apresentava lavado bronco-alveolar (LBA) positivo.

M.szulgai foi o agente isolado na cultura em apenas um caso, que evoluiu para abandono de tratamento após dois meses. Este paciente estava sendo tratado com amicacina, claritromicina e etambutol, que são drogas que comumente tem boa ação contra esta micobactéria. O *M.szulgai* costuma ser susceptível a maior parte das drogas utilizadas para tratar tuberculose e o tratamento tende a ser efetivo quando mais de duas drogas são utilizadas. Sua sensibilidade as quinolonas e aos novos macrolídeos também foram relatadas. (GRIFFITH et al, 2007; GLASSROTH, 2008)

Outros dois pacientes obtiveram isolamento de *M.scrofulaceum* e *M.massiliense* em suas culturas. Com relação a estes agentes, como os dados existentes ainda são controversos, é necessário teste de susceptibilidade às drogas existentes para escolher o esquema terapêutico adequado. (GRIFFITH et al, 2007) A *M.massiliense* até pouco tempo era classificada como parte do complexo de micobactérias abscessus-chelonae e apenas recentemente foi identificada como uma nova espécie. (YOO et al, 2010) No presente estudo, a infecção por *M.scrofulaceum* foi tratada com ofloxacina e etambutol, com o paciente recebendo alta por cura após doze meses de tratamento. O caso de *M.massiliense* ainda está sendo acompanhado e tratado, em esquema que inclui amicacina, claritromicina e etambutol.

Infelizmente, entre os cinco casos que não tiveram isolamento de uma espécie de MNT no estudo atual, ao menos três foram tratados de forma insatisfatória. Um paciente evoluiu para óbito antes da confirmação de doença por MNT, enquanto recebia tratamento para tuberculose. Outro caso abandonou o acompanhamento ambulatorial após a primeira consulta, configurando evasão de tratamento. Um terceiro paciente recebeu monoterapia com amicacina e, conforme amplamente mostrado acima, os esquemas de tratamento para MNT requerem múltiplas drogas. (HADAD et al, 2005; KOH et al, 2005; CAMPOS, 2000; GRIFFITH et al, 2007; GLASSROTH, 2008)

Para a realização de um tratamento eficaz, além de uma boa combinação de medicamentos, é necessário enfatizar que o tempo de uso das drogas será prolongado. Apesar de algumas referências considerarem esta uma questão ainda controversa, a maioria ressalta que o tratamento deve perdurar por um período de doze a vinte e quatro meses sendo essencial haver manutenção de cultura de escarro negativa por pelo menos doze meses antes do término do tratamento. (HADAD et al, 2005; KOH et al, 2005; CAMPOS, 2000; GRIFFITH et al, 2007; GLASSROTH, 2008)

Curiosamente, ao menos um caso de tratamento efetivo para infecção por *M.szulgai* com o antigo esquema I para tuberculose e duração de apenas seis meses já foi descrito na literatura. (GRIFFITH et al, 2007) De qualquer forma, o uso das medicações não deve ser interrompido antes da manutenção de culturas de escarro negativas. Em pacientes HIV positivos, além do exposto acima, são necessários seis meses de contagem de linfócitos CD4 superior a 100 células/mm³ antes de considerar o tratamento adequado. (HADAD et al, 2005)

Neste estudo, nove pacientes receberam tratamento que se prolongou por um ano ou mais e três pacientes ainda estavam utilizando as medicações na época da coleta de dados. Logo, ao menos seis pacientes receberam tratamento com duração inferior a um ano, o que é considerado inadequado na maioria dos casos. A causa de interrupção da terapia foi, em cinco casos, o abandono por evasão do paciente e, em um caso, o óbito. Por isso, consideramos necessário enfatizar a necessidade de busca destes pacientes. As causas para abandono de tratamento freqüentemente são os efeitos colaterais dos fármacos e o desaparecimento dos sintomas após alguns meses de uso das drogas. Assim, o esclarecimento do paciente quanto a

sua doença e a forma correta de tratá-la, bem como as alternativas em casos de efeitos adversos, parece ser essencial.

Em nossa casuística, o escarro foi o método utilizado para controle de cura em oito pacientes, nem todos ainda considerados curados, pois alguns ainda estavam em tratamento no momento da coleta de dados. Outros seis casos permaneceram sem nenhuma forma de controle de cura, seja por abandono do tratamento, por óbito ou por não terem concluído o acompanhamento médico até a data desta pesquisa. Em duas situações, o controle foi realizado por lavado bronco-alveolar (LBA). Um paciente apresentava transtorno mental que o impedia de produzir escarro, motivo que levou o médico atendente a avaliá-lo apenas pela clínica e radiologia. Houve também outro caso em que o controle de cura foi realizado apenas pela clínica.

De toda forma, o objetivo do tratamento da infecção pulmonar por MNT inclui melhora clínica, radiográfica e microbiológica. O sucesso da terapia deveria ser sempre documentado com culturas de escarro negativas. A partir da negatificação deste exame, novas culturas deveriam ser obtidas mensalmente para avaliar a resposta à terapia. A melhora clínica também é importante, mas sua avaliação pode ser dificultada pela existência e/ou exacerbação de comorbidades. (GRIFFITH et al, 2007)

Com relação à evolução dos pacientes no presente estudo, sete foram considerados curados. Vale ressaltar os critérios que nortearam esta definição: a negatificação de espécime de via aérea inferior (escarro, LBA, etc), a utilização de esquema terapêutico por no mínimo doze meses e a descrição da alta hospitalar no prontuário do paciente. Desconsiderando-se os três casos que ainda estão em tratamento e um caso que não iniciou terapia no hospital (ou por transferência ou por abandono), pode-se dizer que a terapia foi efetiva para aproximadamente 46,6% dos pacientes. Este valor está em acordo com aquele apresentado por Koh et al (2005), que cita que, na Coreia, mesmo com o uso de macrolídeos, o sucesso terapêutico é alcançado em menos de 60% dos casos de infecção pulmonar, valor este ainda insatisfatório. Ressalta-se que, a taxa de 60%, apresentada por Koh et al (2005) refere-se apenas a doença por micobactérias do complexo avium (MAC), ao contrário da taxa citada no presente estudo, que considera várias espécies de MNT.

Sete pacientes abandonaram o tratamento antes de receberem alta por cura. Destes, apenas um apresentou cultura negativa prévia. Houve também dois casos de tratamento durando mais de doze meses e persistência de culturas positivas antes do abandono. Questiona-se o insucesso terapêutico por ausência de resposta as drogas utilizadas nestas situações.

De modo geral, existem poucos estudos prospectivos que avaliam a evolução de casos de doença pulmonar por MNT e, quando o fazem, muitas vezes se referem a apenas uma espécie ou a espécies não encontradas em nossa casuística. Em vários estudos citados por Griffith et al (2007) as taxas de cura para infecção pulmonar por MAC variaram entre 55% e 92%, de acordo com o regime terapêutico adotado. Não há muitos dados sobre a evolução da infecção por *M.gordonae* e *M.scrofulaceum*. (GRIFFITH et al, 2007)

6. CONCLUSÃO

A incidência da doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) vem aumentando no Brasil nos últimos anos. Apesar disso, poucos são os estudos voltados para este tema, especialmente no estado do Pará.

A partir dos resultados obtidos, observou-se que a evolução clínica dos pacientes diagnosticados com doença pulmonar por MNT é bastante variável. Os principais fatores que contribuíram para a variabilidade de desfechos apresentados nos casos são a complexidade do uso de drogas, a duração do tratamento realizado – o que requer determinação e consciência por parte do paciente – e a evasão por parte dos pacientes. Ainda com relação a este último fator, percebeu-se que a falta de adequada supervisão, no passado, foi determinante para o alto índice de evasão encontrado nesta pesquisa (evolução para 36% de nossos casos).

O perfil da população estudada mostrou um caso a mais da doença no sexo masculino e predominância de pacientes acima dos 50 anos de idade (63% dos casos). Porém, estes dados ainda são controversos na literatura, com possível ausência de predileção das MNT por sexo e idade. As principais co-morbidades encontradas (tabagismo e TB prévia) no perfil destes pacientes mostram a correlação da alteração da função pulmonar como provável fator predisponente ao desenvolvimento de doença por MNT.

Além disso, tornou-se claro que, nos primeiros anos abordados por este estudo, havia uma falta de padronização no tratamento dos pacientes com infecção pulmonar por MNT. Este fato se deve a dificuldade que existia, no começo da década passada, para a identificação das espécies de MNT e para a realização de antibiograma. Vale ressaltar que até hoje não há um protocolo do Ministério da Saúde para tratamento da doença pulmonar por MNT e o tratamento desta patologia é feito, mesmo na atualidade, baseando-se apenas nas recomendações da ATS e do Centro de Referência Hélio Fraga/FIOCRUZ.

De forma positiva, constatou-se que, nos últimos anos abordados neste estudo, o tratamento da infecção pulmonar por MNT no HUIBB vem se aproximando cada vez mais daquilo que é preconizado (pelas instituições citadas acima). Com isso, o método mais

utilizado para controle de cura e o principal esquema de tratamento (claritromicina, etambutol e amicacina) já são semelhantes aos recomendados.

O grande empecilho ainda enfrentado para a efetivação do tratamento recomendado é o tempo de uso de drogas – que deve ser de doze a vinte e quatro meses, sendo essencial haver manutenção de culturas de escarro negativas por pelo menos doze meses antes do término do tratamento. Infelizmente, a taxa de cura para a doença pulmonar por MNT foi baixa em nosso grupo, fato este também citado em outros estudos.

Com a efetivação da notificação compulsória das doenças por MNT e o esclarecimento de uma forma já padronizada de tratar a doença pulmonar, espera-se que novos estudos possam ser realizados nos próximos anos objetivando não apenas observar a evolução clínica destes doentes, mas também os exames de imagem, os sintomas apresentados e correlacionar estes dados com as principais espécies causadoras de doença em nosso estado.

A infecção pulmonar por MNT ainda é um tema relativamente recente com vasto campo para estudo e aprendizado. Resta-nos entender esta doença e descobrir a melhor forma de tratá-la para que possamos alcançar uma taxa de cura mais satisfatória.

REFERÊNCIAS

ALI A. et al **Clinical and Radiographic Manifestations of Uncommon Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in AIDS Patients** American College of Chest Physicians 2010 114;138-145

ASSIS D. B. ; MADALOSI G. **Surtos de infecções por micobactérias de crescimento rápido** Pneumologia Paulista Vol. 22, No.5/2009 Pág 18-20

BARRETO A. M. W. B. , CAMPOS C. E. D. **Micobactérias Não Tuberculosas no Brasil** *Boletim de Pneumologia Sanitária Vol. 8, N° 1 – jan/jun – 2000*

BRIAN A. K. et al **Distinguishing Tuberculosis from Nontuberculous Mycobacteria Lung Disease, Oregon, USA** Emerging Infectious Diseases Vol. 17, No. 3, March 2011 pag 506-509

CAMPOS, H.S. **Manejo da Doença Micobacteriana Não Tuberculosa** Boletim de Epidemiologia Sanitária. Brasília: MS, Vol.8, N° 2 – jul/dez – 2000.

CASSIDY P. M. et al **Nontuberculous Mycobacterial Disease Prevalence and Risk Factors: A Changing Epidemiology** Clinical Infectious Diseases 2009; 49; Pág 124-129

CHIMARA, E.; FERRAZOLI, L. **Diagnóstico bacteriológico da Tuberculose e outras micobacterioses.** Pneumologia Paulista Vol. 22, pag 25-29, No.5/2009.

EL-SOLH A. et al **Clinical and radiographic manifestations of uncommon pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS patients.** Chest 114, 138–145. 1998

GLASSROTH, J. **Pulmonary Disease Due to Nontuberculous Mycobacteria.** American College of Chest Physicians, 2008.

GRIFFITH et al 2007. **An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases** American Thoracic Society Documents 2007.

GORDIS. **Epidemiologia.** 4ª Edição. São Paulo: Revinter. 2010.

KATOCH V. M. **Infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM)** Indian J Med Res 120, October 2004, pp 290-304

HADDAD, D.J et al. **Micobacterioses: Recomendações para o diagnóstico e tratamento.** Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo, 2005.

HINRICHSEN, S.L. **Micobacteria de crescimento rápido- MCR.** Prática hospitalar ano IX N 53 Set- Out/2007 p. 106- 111.

HULLEY SB, CUMMINGS SR, BROWNERWS, GRADY D, HEARST N, NEWMAN TB, editors. **Designing clinical research: an epidemiologic approach.** 3nd ed. Philadelphia: Wolters, Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins; 2007

KOH, O.J.; KWON, K.S. **Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases: A Korean Perspective.** Korean Med Sci 2005.

KIM R. D. et al **Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Prospective Study of a Distinct Preexisting Syndrome** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 178 2008 Pág 1066-1074

MARINHO, A.; FERNANDES, G.; CARVALHO, T.; PINHEIRO, D.; GOMES, I. **Micobactérias atípicas em doentes sem síndrome de imunodeficiência adquirida.** Revista Portuguesa de Pneumologia Vol. XIV N.º 3 Maio/Junho 2008 –pag. 323-337.

MORRONE N, CRUVINEL MC, MORRONE Jr N, FREIRE JAS, OLIVEIRA LML, GONÇALVES C **Pneumopatia causada por *Mycobacterium kansasii*.** J Pneumol NOV-DEZ DE 2003; 29(6)

PEDRO, H.S.P. et AL. **Isolamento de micobactérias não-tuberculosas em São José do Rio Preto entre 1996 e 2005.** J Bras Pneumol. 2008;34(11):950-955.

POROCA, D.R.; LIMAL, A.S.; LIMAL, J.F.A.; CRUZ, H.L.A. Differentiation of micobacteria by multiplex PCR. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** 42(6):716-722, nov-dez, 2009.

RIBEIRO J. D. et al **Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista** Jornal de Pediatria - Vol. 78, Supl.2, 2002 pag 171- 186

SHERIF, M.; ALAN, T.; BRYDON, J.B. **AIDS Patients Nontuberculous Mycobacterial Disease in of Uncommon Pulmonary Clinical and Radiographic Manifestations.** p. 114;138-145, 1998.

SHITRIT D. et al **Clinical and radiological features of Mycobacterium kansasii infection and Mycobacterium simiae infection** Pulmonary Institute, Rabin Medical Center, Beilinson Campus, Petah Tiqwa 49100, Israel Respir Med. 2008 Nov;102(11):1598-603

UEKI, S.Y.M. et al. **Micobactérias não-tuberculosas: diversidade das espécies no estado de São Paulo.** J. Bras. Patol. Med. Lab., v.41 n 1 p. 1-8 fevereiro, 2005.

WON-JUNG, K.O.H.; KWON, M.D.I.; LEE, K.S. **Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases in Immunocompetent Patients.** Korean J Radiol 3(3), September 2002, pag 145-157.

WON-JUNG K. et al. **Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases: A Korean Perspective** *J Korean Med Sci* 2005; 20: 913-25

YOO J. W. et al **A Case of Mycobacterium massiliense Infection Presenting as Pneumonia Resistant to Antibiotics in an Immunocompetent Host** The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases 2010;69:39-42

ZAMARIOLI, L.A.; COELHO, A.G.V.; PEREIRA, C.M.; NASCIMENTO, A.C.C. **Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista (SP).** J Bras Pneumol. 2008;34(8):590-594.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE PESQUISA

IDENTIFICAÇÃO: _____

DATA DA OBSERVAÇÃO: ____/____/____

ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

DATA DE ADMISSÃO: ____/____/____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: _____

SEXO: () M () F

NATURALIDADE: () Belém () Outros Municípios:

_____ Outros Estados:

RESIDÊNCIA ATUAL: () Belém () Outros Municípios:

_____ Outros Estados:

ESCOLARIDADE:

() Analfabeto () 1º Grau Incompleto () 1º Grau Completo () 2º Grau Incompleto

() 2º Grau Completo () 3º Grau Incompleto () 3º Grau Completo

RELIGIÃO: () Católica () Evangélica () Espírita () Outros:

ESTADO CIVIL: () Solteiro () Casado () Divorciado () Viúvo () União Estável

PROFISSÃO:

ASPECTOS CLÍNICOS

DIAGNOSTICO DA DOENÇA PULMONAR CAUSADA POR MNT:

BACILOSCOPIA: () SIM () NÃO

CULTURA: () SIM () NÃO

OUTROS; () SIM () NÃO QUAL?: _____

REALIZOU ISOLAMENTO DE MNT? () SIM () NÃO

QUAL ESPECIE DE MNT ISOLADA?

CO- MORBIDADES ASSOCIADAS À TUBERCULOSE:

HIV FIBROSE CISTICA BRONQUIECTASIAS

DPOC DRGE DESNUTRIÇÃO

TABAGISMO

QUANTOS CIGARROS POR DIA? _____

QUANTO TEMPO? _____

ETILISMO

FREQUENCIA? _____

QUANTO TEMPO? _____

OUTROS:

QUAL? _____

TEVE ALGUMA CIRURGIA ANTERIOR?

SIM NÃO

QUAL? _____

SINAIS CLINICOS

FEBRE PERDA DE PESO DOR NO PEITO

TOSSE HEMOPTISE E/OU ESCARRO COM SANGUE

DISPNEIA

MAL ESTAR

OUTROS: _____

UTILIZOU TRATAMENTO MEDICAMENTOSO? SIM NÃO

QUAL? _____

TEMPO DE USO? _____

OBTEVE RESPOSTA TERAPÊUTICA? SIM NÃO

MOTIVO DA FALHA TERAPÊUTICA: _____

EFEITOS ADVERSOS À TERAPÊUTICA? SIM NÃO

QUAL? _____

REALIZOU TRATAMENTO CIRURGICO? SIM NÃO

CONCOMITANTE COM O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO? SIM
 NÃO

OUTRAS INFORMAÇÕES: _____

EVOLUÇÃO:

ALTA POR CURA

ALTA POR OBITO

ABANDONO DO TRATAMENTO

ALTA POR TRANSFERENCIA

MOTIVO DA TRANSFERENCIA? _____

TEMPO DE SEGUIMENTO? _____

APÊNDICE B - JUSTIFICATIVA PARA A NÃO-UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.

Belém, 01 de Novembro de 2009.

À

Comissão de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto

Senhor(a) Coordenador(a),

Considerando as diretrizes e normas reguladoras contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que aborda acerca dos Estudos Envolvendo Seres Humanos, informamos que a pesquisa não utilizará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois a mesma se baseia em dados secundários, que serão colhidos diretamente do prontuário do paciente.

Desta maneira, os pesquisadores se comprometem a assegurar a confidencialidade dos dados, preservando integralmente o anonimato da identidade do paciente registrado no prontuário através de números cardinais, garantindo o sigilo das informações prestadas à Comissão de Ética em Pesquisa (CEP).

Atenciosamente,

Pesquisador Responsável (Orientador)

