



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA E CIÊNCIAS MÉDICAS

Adriana Rodrigues Barretto

MICOBACTERIOSE NÃO TUBERCULOSA PULMONAR
EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ: espécies mais frequentes,
apresentação radiológica e evolução clínica

Belém
2013

Adriana Rodrigues Barretto

MICOBACTERIOSE NÃO TUBERCULOSA PULMONAR
EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ: espécies mais frequentes,
apresentação radiológica e evolução clínica

Dissertação apresentada à banca examinadora do *Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas*, Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do Título de Mestre em *Oncologia e Ciências Médicas*.

Orientador: Prof. Dr. João Sares Felício
Coorientadora: Profa. Dra. Elizabeth Sumi Yamada

Belém
2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP) ó

Barretto, Adriana Rodrigues.

Micobacteriose não tuberculosa pulmonar em hospital de referência no Estado do Pará: espécies mais frequentes, apresentação radiológica e evolução clínica / Adriana Rodrigues Barreto. ó 2013

Orientador: João Soares Felício

Coorientadora: Profa. Dra. Elizabeth Sumi Yamada

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em *Oncologia* e Ciências Médicas, Belém, 2013.

1. Micobacterias 2. Pulmões - Doenças. I. Felício, João Sares, orient. II. Yamada, Elizabeth Sumi. III. Título.

CDD: 23. ed. 579.374

Bibliotecária Elisangela Silva da Costa, CRB-2 n. 983

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio e incentivo.

Aos meus orientadores Dr. João Soares Felício e Dra. Elizabeth Sumi Yamada pela orientação neste trabalho e pela confiança.

Ao Instituto Evandro Chagas pela contribuição fundamental no diagnóstico dos casos de micobacteriose não tuberculosa.

À Enfermeira Terezinha Bastiani pela dedicação no atendimento dos nossos pacientes.

Ao Dr. Alexandre Silva pela elaboração dos laudos radiológicos.

RESUMO

MICOBACTERIOSE NÃO TUBERCULOSA PULMONAR NO ESTADO DO PARÁ: ESPÉCIES MAIS PREVALENTES, APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA E EVOLUÇÃO CLÍNICA

As micobactérias não tuberculosas (MNT) estão amplamente presentes no ambiente, tendo sido isoladas em águas naturais, sistemas de distribuição de água, solo e animais. Caracterizam-se pela presença de ácido micólico na parede celular. Em geral, são adquiridas através de inalação de gotículas de água contendo micobactérias. Podem causar formas variadas de doença como linfadenite, pulmonar, cutânea e disseminada. São patógenos oportunistas, com patogenicidade variável, que requerem defeitos na imunidade local ou sistêmica, congênitos ou adquiridos para causar doenças em humanos. Foram avaliados aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos de 44 casos de micobacteriose não tuberculosa na forma pulmonar no Hospital João de Barros Barreto (HJBB) através de estudo retrospectivo e foram tratados e acompanhados 21/44 (47,7%) pacientes durante um período de seis a dezessete meses através de estudo do tipo coorte prospectivo. Os dados mostraram um incremento de mais de 100% no número de casos a partir do ano de 2010 em relação aos anos anteriores no HJBB. As micobactérias mais isoladas foram *M. intracellulare* (22,7%) e *M. massiliense* (20,5%). As condições mais frequentemente associadas à doença incluíram tratamento prévio para tuberculose (93,2%), bronquiectasias (59%), HIV (11,4%), asma (9,1%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (9,1%). Não foram observadas diferenças nos aspectos radiológicos entre as espécies, exceto na análise das radiografias de tórax, onde atelectasias foram mais frequentes nos grupo *M. massiliense* do que no grupo de *M. abscessus*. A resposta ao tratamento de acordo com a análise das culturas para micobactérias mostrou que em 58,8% dos casos ocorreu negatificação, persistência da positividade em 11,7% e positividade após negatificação inicial em 11,7%. Durante o período de acompanhamento, a taxa de óbito foi de 17,7%. Os dados sugerem que a forma pulmonar da micobacteriose não tuberculosa tem se tornado uma doença com importância cada vez maior em nossa região. Adicionalmente, a resposta ao tratamento tem sido bastante satisfatória quando comparada à literatura. Entretanto, é necessário um seguimento desses pacientes por período mais prolongado para estabelecer o real desfecho da nossa abordagem terapêutica.

Palavras-chave: Micobactéria não tuberculosa. micobactérias atípica.

ABSTRACT

PULMONARY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS IN THE STATE OF PARA: MOST PREVALENT SPECIES, RADIOLOGICAL, PRESENTATION AND FOLLOW-UP

The nontuberculous mycobacteria are present in environment and has been isolated from natural waters, soil, animals and water distribution systems. It's characterized by the presence of mycolic acid in the cell wall. In general, the disease is acquired through inhalation of droplets containing mycobacteria. This disease can manifest itself in many ways as lymphadenitis, pulmonary, cutaneous and disseminated. They are opportunistic pathogens of variable pathogenicity. Immunity defects, local or systemic, are required to cause disease in humans. We evaluated epidemiological, clinical and radiological features of 44 cases with pulmonary nontuberculous mycobacteriosis at Hospital Universitário João de Barros Barreto. In addition, we treated and followed 21/44 (47,7%) patients during a period of six to seventeen months in a prospective cohort study. There was an increase more than 100% in the number of cases in 2010 when compared to previous years. The most frequently isolated mycobacterias were *M. intracellulare* (22.7%) and *M. massiliense* (20.5%). The conditions associated included previous treatment for tuberculosis (93.2%), bronchiectasis (59%), HIV (11.4%), asthma (9.1%) and chronic obstructive pulmonary disease (9.1%). In general, there were no differences between NTM groups in radiological aspects, but when we analyzed chest radiographs, we found atelectasis more frequently in *M. massiliense* group vs. *M. abscessus* group. When we considered mycobacterial cultures, there was a good treatment outcome. Negative, persistent positive and positive after an initial negative culture occurred in 58,8%, 11,7% and 11,7% of patients, respectively. During the follow-up period, the death rate was 17,7%. Our data suggest that of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis has become a disease with increasing importance in our region. Additionally, the response to treatment performed in major hospital has been quite satisfactory when compared to literature. However, it is necessary to follow these patients for a longer period to determine the actual success rate of our therapeutic approach.

Keywords: Nontuberculous mycobacteria. atypical mycobacteria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Parede celular das micobactérias	13
Figura 2	Fluxograma para identificação de micobactérias pela combinação de métodos fenotípicos e moleculares	17
Figura 3	TCAR de paciente portador de <i>M. bolletii</i> e fibrose cística	39
Figura 4	TCAR de paciente portador de <i>M. bolletii</i> e fibrose cística	39
Figura 5	TCAR de paciente portador de <i>M. abscessus</i>	39
Figura 6	TCAR de paciente portador de <i>M. abscessus</i>	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação das MNT de acordo com o tempo de crescimento e produção de pigmento	14
Tabela 2 -	Classificação das MNT conforme a patogenicidade	20
Tabela 3 -	Diagnóstico de doença pulmonar por MNT	23
Tabela 4 ó	Esquemas de tratamento para principais espécies de MNT	25
Tabela 5 -	Número de casos de MNT diagnosticados no HUIBB no período de 2003 a 2013	34
Tabela 6 -	Distribuição dos casos de MNT pulmonar por município no estado do Pará	35
Tabela 7 ó	Distribuição das espécies isoladas	36
Tabela 8ó	Comorbidades em pacientes portadores de MNT na forma pulmonar	37
Tabela 9 -	Achados nas radiografias de tórax	38
Tabela 10 ó	Achados nas TCAR de tórax	38
Tabela 11 ó	Achados nas radiografias de tórax de pacientes portadores de <i>M. abscessus</i> e <i>M. massiliense</i>	40
Tabela 12 ó	Achados nas TCAR de tórax de pacientes portadores de <i>M. abscessus</i> e <i>M. massiliense</i>	40
Tabela 13 -	Evolução de micobacteriose não tuberculosa na forma pulmonar	41
Tabela 14-	Avaliação da resposta microbiológica ao tratamento	41
Tabela 15 -	Esquemas utilizados no tratamento de MNT pulmonar no HUIBB	42
Tabela 16 -	Taxas de negatização das culturas de acordo com as espécies	42
Tabela 17 ó	Comparação entre pacientes de acordo com a evolução clínica	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	American Thoracic Society
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CIM	Concentração inibitória mínima
CMTB	Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
erm	erythromycin ribosomal methylase gene
FC	Fibrose cística
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
hsp65	heat shock protein 65 kDa (gene)
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IFN-	Interferon gama
IL-12	Interleucina-12
LBA	Lavado broncoalveolar
LJ	Löwenstein-Jensen
MAC	Complexo <i>Mycobacterium avium</i>
MNT	Micobactérias não tuberculosas
MS	Ministério da Saúde
pb	Pares de bases
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PH	Pneumonia de hipersensibilidade
PRA-hsp65	Análise de restrição enzimática de fragmento do gene hsp65
RNA	Ácido ribonucleico
RNAr 16s	Gene 16s do RNA ribossômico
r-RNA	RNA ribossomal
rpoB	Gene que codifica a β -subunidade da RNA polimerase
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TNF-	Fator de necrose tumoral alfa
TS	Testes de sensibilidade
UFPA	Universidade Federal do Pará

LISTA DE SÍMBOLOS

μm	micra
μg	micrograma
kDa	quilodalton
mm	milímetro
pH	potencial hidrogeniônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Classificação taxonômica das micobactérias	12
1.2	Caracterização da virulência e resposta imune	12
1.3	Classificação fenotípica e molecular das micobactérias	14
1.4	Teste de sensibilidade a antibióticos	18
1.5	Epidemiologia e patogênese	19
1.6	Doenças causadas por MNT e epidemiologia	21
1.7	Diagnóstico das formas pulmonares por MNT e comorbidades	22
1.8	Esquemas de tratamento	25
2	OBJETIVOS	28
2.1	Geral	28
2.2	Específicos	28
3	JUSTIFICATIVA	29
4	CASUÍSTICAS E MÉTODOS	30
4.1	Modelo de estudo	30
4.2	População de referência	30
4.3	População de estudo	30
4.4	Critérios de inclusão	30
4.5	Critérios de exclusão	30
4.6	Variáveis clínicas	30
4.7	Amostragem	31
4.8	Coleta de dados	31
4.9	Aspectos éticos	32
4.10	Procedimentos laboratoriais	32
5	RESULTADOS	34
5.1	Aspectos epidemiológicos	34
5.2	Aspectos clínicos	36
5.3	Aspectos radiológicos	37
5.4	Evolução do tratamento	41
6	DISCUSSÃO	44
6.1	Aspectos epidemiológicos	44

6.2	Aspectos clínicos	47
6.3	Aspectos radiológicos	47
6.4	Evolução do tratamento	49
7	CONCLUSÕES	54
	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

1.1 Classificação taxonômica das micobactérias

As micobactérias pertencem ao filo Actinobacteria, classe Actinobacteria, ordem Actinomycetales e família Mycobacteriaceae. Essa família possui apenas o gênero *Mycobacterium* e é caracterizada pela presença de ácido micólico na parede celular (HETT; RUBIN, 2008).

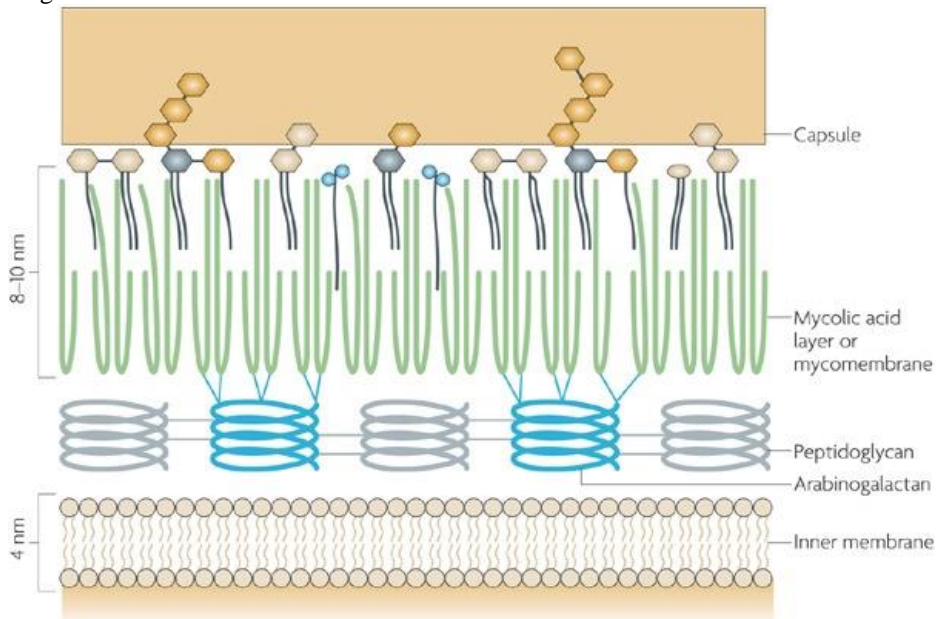
São bacilos aeróbios, retos ou ligeiramente curvos, imóveis, não esporulados, não encapsulados, aeróbicos ou microaerófilos, que medem de 1 a 10 µm de comprimento por 0,2 a 0,6 µm de largura. Sua principal característica morfológica é a álcool-ácido resistência (BRASIL, 2005), não são facilmente corados, porém, uma vez corados, resistem à descoloração por solução álcool e ácida, sendo por isso, denominados bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) (BROOKS; MORSE; BUTEL, 2000).

1.2 Caracterização da virulência e resposta imune

A parede celular das micobactérias é o principal fator determinante da sua virulência. É composta de duas camadas que envolvem a membrana plasmática. A mais externa é formada por vários tipos de lipídeos: glicolipídeos, sulfolipídeos, fenolglicolipídeos, peptideoglicolipídeos e lipoarabinomano. A camada mais interna da parede celular possui ácidos micólicos, arabinoglicano e peptidoglicano. As moléculas de peptidoglicano e de arabinoglicano se ligam através de ligações fosfodiéster. Os ácidos micólicos estão unidos fortemente aos arabinoglicanos através de ligações covalentes, formando um complexo hidrofóbico e altamente impermeável. Os ácidos micólicos são basicamente ácidos graxos de cadeia longa, contendo entre 60 a 90 carbonos. Representam 60% da parede celular e são os determinantes primários da permeabilidade da parede celular. Essa baixa permeabilidade é vantajosa em situações de estresse osmótico, em casos de choque ou desidratação. Porém, dificulta a difusão de nutrientes, sendo um fator limitante do crescimento das micobactérias. Fármacos lipofílicos, como as fluoroquinolonas e rifamicinas, passam mais facilmente através da camada rica em gordura e são, por isso, mais ativos. Moléculas hidrofílicas chegam ao interior das células através de porinas existentes na parede celular e membrana celular. A

lenta divisão celular das micobactérias também é decorrente do alto custo para sintetizar os ácidos micólicos e pelo baixo número de r-RNA operons, que limita a síntese proteica. São inerentemente resistentes a inúmeros antibióticos, em grande parte, devido à sua parede celular (BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000, HETT; RUBIN, 2008, FALKINHAM, 2009).

Figura 1. Parede celular das micobactérias



Fonte: HETT; RUBIN, 2008.

As células fagocíticas desempenham papel fundamental na iniciação e direcionamento da resposta imune contra as micobactérias, através da apresentação do antígeno, atividade co-estimulatória e da produção de citocinas e quimiocinas. Os macrófagos alveolares residentes são as células primárias envolvidas na resposta inicial às micobactérias. O reconhecimento da micobactéria pelo macrófago é essencial para a resposta imune (MARTINO, 2008). O lipoarabinomanano, importante fator de virulência, liga-se aos receptores do tipo Toll do macrófago, induzindo a produção de interleucina-12 (IL-12) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Além disso, promove a sobrevivência intracelular da micobactéria através do bloqueio da maturação do fagossomo. O TNF- α recruta e ativa outras células inflamatórias e atua na formação do granuloma. A IL-12 se liga ao receptor na superfície de células T ativadas e de células *natural killer*, estimulando a produção de interferon gama (IFN- γ). O IFN- γ estimula a produção de TNF- α e IL-12, inibe produção de citocinas antiinflamatórias como a IL-4 e promove diferenciação de linfócitos T em linfócitos Th1 (SEXTON; HARRISON, 2008).

1.3 Classificação fenotípica e molecular das micobactérias

As espécies de micobactérias estão divididas em três grupos: micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* e micobactérias não tuberculosas (MNT). As micobactérias que causam a tuberculose estão agrupadas no complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) composto por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, além da cepa vacinal *M. bovis* BCG. Atualmente, estão descritas 163 espécies de micobactérias não tuberculosas (EUZÉBY, 2013).

A identificação das MNT pode ser feita por métodos fenotípicos, moleculares ou pela combinação de ambos. Os testes fenotípicos analisam aspectos macroscópicos e microscópicos das colônias, tempo de crescimento, produção ou não de pigmentos, provas bioquímicas, crescimento ou não na presença de inibidores químicos (GRIFFITH et al. 2007). Runyon (1959) propôs uma classificação baseada no tempo de crescimento de colônias em meio sólido e na pigmentação das colônias através da produção de pigmentos carotenóides (Tabela 1). São consideradas micobactérias de crescimento rápido aquelas que desenvolvem colônias visíveis em meio sólido em menos de sete dias e as de crescimento lento que desenvolvem colônias visíveis em meio sólido em mais de sete dias. A categorização das MNT através da taxa de crescimento e presença de pigmentação das colônias orienta a seleção de procedimentos como escolha do meio adequado e temperatura de incubação. As principais limitações dos métodos fenotípicos são a demora para obtenção de resultados e a dificuldade de diferenciação de diversas espécies (BRASIL, 2008).

Tabela 1. Classificação das MNT de acordo com o tempo de crescimento e produção de pigmento

Grupos	Pigmentação	Tempo de crescimento
Grupo I	Fotocromógenas (pigmentam somente em presença de luz)	Lento
Grupo II	Escotocromógenas (pigmentam em presença de luz ou não)	Lento
Grupo III	Acromógenas (não produzem pigmento)	Lento
Grupo IV	Produtoras ou não de pigmento	Rápido

Fonte: Runyon, 1959.

Na análise microscópica da cultura é principalmente verificada a presença do fator corda. A maioria das MNT não forma corda, exceto algumas espécies como o *M. kansasii*, *M. fortuitum* e *M. chelonae*. Quanto à análise macroscópica das culturas, as colônias de MNT podem ser pigmentadas ou acromógenas, lisas ou rugosas. Já as colônias de *M. tuberculosis* são acromógenas, geralmente de cor creme, rugosas com aspecto de couve-flor. Os meios Löwenstein-Jensen (LJ) com adição de ácido p-nitrobenzóico (PNB) são utilizados para diferenciar o CMTB das demais micobactérias. É um teste muito útil para separação das espécies do CMTB das MNT, pois ao contrário da maioria das MNT, todas as espécies do CMTB não crescem nesse meio. As espécies de MNT que eventualmente podem não crescer em presença de PNB são *M. kansasii*, *M. xenopi* e *M. gastri*. Além desta, a avaliação da produção de niacina também é útil para a distinção. Apenas algumas espécies de micobactérias produzem quantidades de niacina, detectáveis pelo teste *in vitro*. Neste grupo estão incluídos o *M. tuberculosis* e *M. africanum*, do CMTB, *M. simiae*, *M. chelonae* e *M. marinum* (BRASIL, 2008).

O método de PRA-hsp65 (do inglês Polymerase Chain Reaction Restriction Analysis of the gene hsp65) diferencia a maioria das espécies de MNT, mas não as do CMTB. Resumidamente, um fragmento de 441 pb do gene hsp65 é amplificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e digerido com duas enzimas de restrição, BstE II e Hae III. A determinação da espécie é possível comparando-se os padrões de restrição com um algoritmo. A principal limitação do método de PRA-hsp65 consiste no fato de que algumas espécies apresentam perfil de PRA ainda não descrito na literatura ou um perfil de PRA compartilhado por mais de uma espécie (BRASIL, 2008).

De acordo com Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e Outras Micobactérias, a separação das espécies do CMTB das MNT pode ser feita inicialmente através da análise microscópica e macroscópica da cultura, com avaliação do aspecto das colônias e presença de fator corda. Após a avaliação fenotípica inicial, é recomendada a tipificação nas MNT através do PRA-hsp65 (BRASIL, 2008).

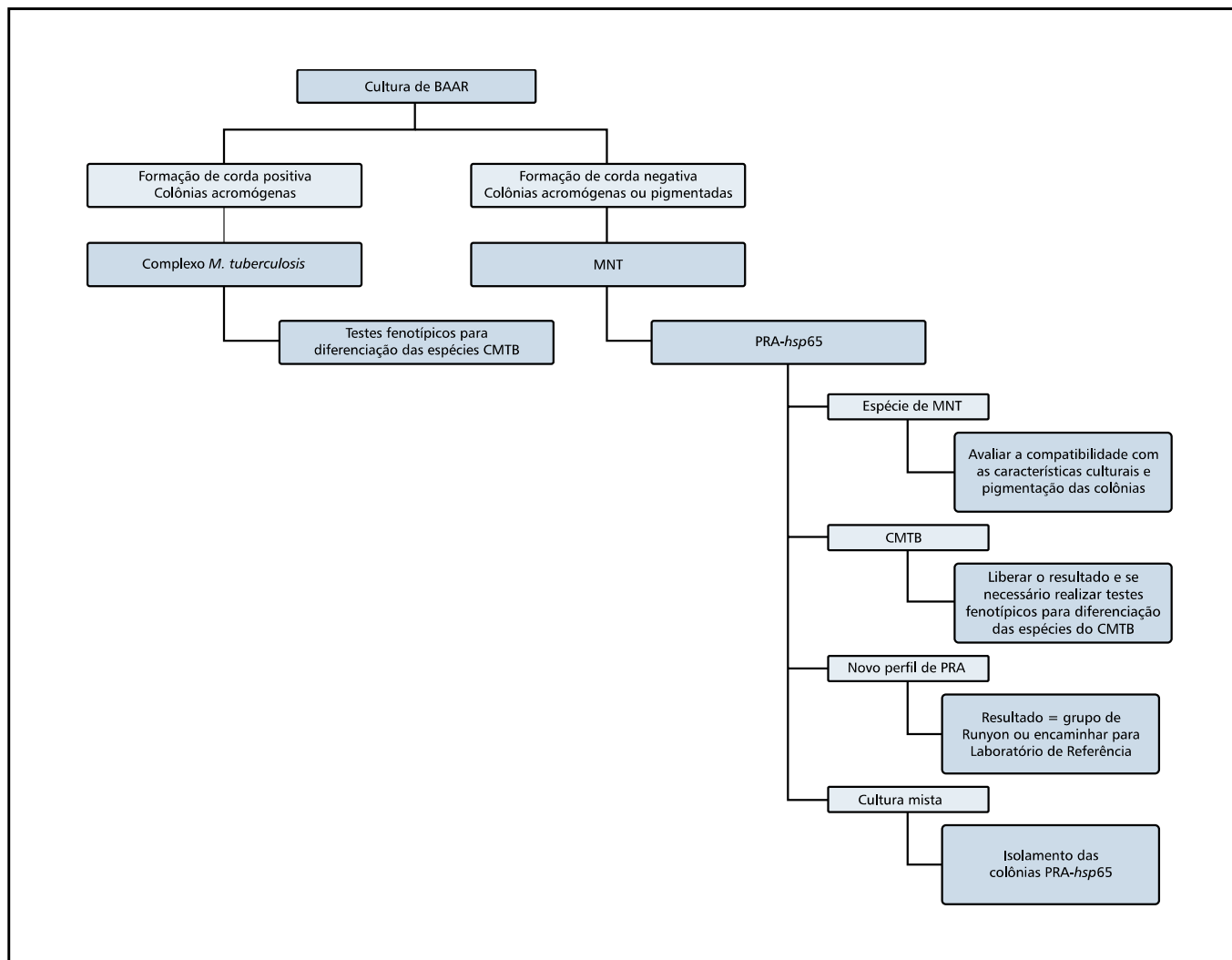
A detecção de novas espécies deve-se principalmente a estudos genotípicos com sequenciamento de genes. O gene da subunidade 16s do RNA ribossômico (16s RNA r) tem sido o principal alvo de estudos taxonômicos. Consiste em uma sequência de 1500 nucleotídeos codificada através do DNA ribossomal 16s, que é um gene altamente conservado com regiões comuns a todos os organismos e regiões com nucleotídeos variáveis (GRIFFITH et al, 2007). Um estudo comparativo entre métodos fenotípicos e sequenciamento do gene 16s rRNA mostrou discrepância na identificação das espécies. Os autores concluíram que a

identificação através do 16s rRNA foi mais rápida e acurada que os métodos fenotípicos (SPRINGER et al. 1996). Devido à similaridade entre algumas espécies de micobactérias, como as do grupo *M. chelonae-abscessus* (que inclui *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii*, *M. mucogenicum*, *M. salmoniphilum*), outros genes também podem ser utilizados para identificação de MNT tais como os genes *hps65*, gene codificante da proteína do choque térmico 65 kDa, e o gene *rpoB*, gene codificador da subunidade beta da RNA polimerase (TORTOLI, 2006). O *M. massiliense* (ADEKAMBI, et al. 2004) e o *M. bolletii* (ADÉKAMBI, et al. 2006) foram descritos como espécies distintas dentro do grupo *M. chelonae-M.abscessus* por Adekambi nos anos de 2004 e 2006, respectivamente.

O sequenciamento parcial do gene *hsp65*, através da análise de um fragmento do gene contendo 441 pares de bases, tem comprovado ser útil na distinção de espécies micobacterianas de crescimento lento e de crescimento rápido (RINQUET et al. 1999; MCNABB et al. 2004).

Kim et al. (1999) concluíram que o sequenciamento do gene *rpoB* pode ser utilizado eficientemente para identificar isolados clínicos de micobactérias e como complemento à análise do gene 16S r DNA. Estudo de Adékambi et al. (2003) verificou que as sequências de *rpoB* são mais variáveis que as do gene do RNAr 16S nas micobactérias de crescimento rápido, sugerindo que *rpoB* pode aumentar a discriminação molecular entre as espécies deste grupo.

Figura 2 - Fluxograma para identificação de micobactérias pela combinação de métodos fenotípicos e moleculares



Fonte: BRASIL (2008).

1.4 Teste de sensibilidade a antibióticos

Os testes de sensibilidade (TS) das MNT têm correlação variável com a resposta ao tratamento, variando de acordo com a espécie. Não é recomendável a realização de TS para todas as espécies, devido à falta de estudos que os correlacionem com a evolução clínica dos casos de micobacteriose não tuberculosa. O método recomendado é a concentração inibitória mínima em meio líquido (CIM) (GRIFFITH et al., 2007).

Em relação ao complexo *Mycobacterium avium* (MAC) que inclui *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. colombiense* e *M. chimaera*, a resposta clínica parece ter relação apenas com a sensibilidade aos macrolídeos. Teste de sensibilidade do MAC às drogas antituberculosas não fornece informações adicionais. Cepas de MAC ainda não tratadas usualmente têm concentração inibitória mínima (CIM) menor que 4 µg/ml, sendo consideradas sensíveis aos macrolídeos. Recaídas microbiológicas ou sintomáticas mostram CIM > 32 µg/ml e ausência de resposta aos macrolídeos. Essa resistência ocorre por mutação no gene 23s rRNA, que corresponde ao sítio de ligação do macrolídeo na unidade ribossomal. De acordo com a American Thoracic Society (ATS), deverão ser testados todos os isolados iniciais de MAC e cepas de pacientes com recaída ou falência após seis meses de tratamento (GRIFFITH et al, 2007).

Em relação ao *M. kansasii*, inicialmente deverá ser testada a sensibilidade a rifampicina (RMP). A falência do tratamento geralmente é relacionada à resistência a esse fármaco. Se as cepas forem resistentes a RMP, a sensibilidade a outras drogas como a amicacina, ciprofloxacina, etambutol, rifabutina, estreptomomicina, sulfonamidas e isoniazida deverá ser testada (GRIFFITH et al, 2007). De acordo com o manual de Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Micobacterioses Não Tuberculosas no Estado de São Paulo, de 2005, as cepas de *M. kansasii* deverão ser testadas para a rifampicina e etambutol (SÃO PAULO, 2005).

Entre as micobactérias de crescimento rápido, as cepas de *M. abscessus* apresentam variável padrão de sensibilidade *in vitro*, sendo recomendada a realização de teste de sensibilidade em todos os isolados clinicamente significativos. São uniformemente resistentes aos agentes tuberculostáticos de primeira linha. Cepas não tratadas de *M. abscessus* apresentam CIM baixos ou intermediários para claritromicina, cefoxitina e amicacina. Também apresenta CIM baixa para o imipenem, apesar de que sua determinação não ser confiável (GRIFFITH et al, 2007). Foi demonstrado que, após exposição à claritromicina,

todas as cepas inicialmente sensíveis de *M. abscessus* (CIM < 2 µg/ml) desenvolviam resistência, apresentando CIM final ≥ 32 µg/ml. As cepas apresentavam o gene *erm* (do inglês, *erythromycin ribosomal methylase*) que confere resistência induzida aos macrolídeos. Ao final, 58% apresentavam mutação no gene *erm*. Porém, 42% eram cepas não-mutantes, o que sugere outro mecanismo de resistência induzida. Nesse mesmo estudo foi verificado que cepas de *M. massiliense* permaneciam sensíveis aos macrolídeos após exposição à claritromicina, mantendo CIM ≤ 1 µg/ml (KOH et al, 2011).

1.5 Epidemiologia e patogênese

As micobactérias não tuberculosas também são classificadas conforme sua patogenicidade como potencialmente patogênicas e raramente patogênicas (SÃO PAULO, 2005). As principais espécies estão descritas na Tabela 2.

As micobactérias não tuberculosas estão distribuídas de forma ubíqua no meio ambiente. Vários estudos mostraram a presença de MNT em águas naturais, reservatórios de água, sistemas de distribuição de água, solo e animais (IIVANAINEN et al, 1997; FALKINHAM III, 2011). A água é um importante reservatório desses organismos, tendo sido isolados em fontes de água naturais, sistemas de abastecimento de água, encanamento doméstico e hospitalar (VON REYN et al, 1993; FALKINHAM III, 2011). Têm a capacidade de aderir às superfícies, formando biofilmes (FALKINHAM III, 2009). São resistentes a desinfetantes, o que favorece seu crescimento, porque elimina os competidores, selecionando as MNT que crescem sob baixos níveis de nutrientes (NORTON; LECHEVALIER; FALKINHAM III, 2004). Em trabalho publicado em 2011, foram coletadas amostras de água, solo, swab da torneira e chuveiro nos domicílios de pacientes portadores de micobacteriose não tuberculosa. As MNT foram encontradas em 59% dos domicílios. Em 46%, as MNT eram da mesma espécie que as MNT dos pacientes, sendo que em 41% desses pacientes, as cepas eram geneticamente relacionadas à cepa do doente (FALKINHAM III, 2011). Em um hospital de Manaus, Brasil, foram encontradas várias espécies de micobactérias não tuberculosas na água da torneira do centro cirúrgico, inclusive *M. mucogenicum*, já incriminada em surtos pós-cirúrgicos (RESTREPO et al, 2009). A infecção pulmonar ocorre através da inalação de gotículas de água contendo micobactérias. A ampla presença na natureza das MNT e a falta de evidência de transmissão direta entre humanos têm indicado o ambiente como fonte de infecção.

Tabela 2. Classificação das MNT conforme a patogenicidade

MNT potencialmente patogênicas	MNT raramente patogênicas
<i>M. abscessus</i>	<i>M. agri</i>
<i>M. asiaticus</i>	<i>M. aerum</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. branderi</i>
<i>M. avium subspécie tuberculosis</i>	<i>M. chitae</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. duvalli</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. fallax</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. flavescens</i>
<i>M. genavense</i>	<i>M. gastri</i>
<i>M. haemophilum</i>	<i>M. gordonae</i>
<i>M. immunogenum</i>	<i>M. hassiacum</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. mageritense</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. neoaurum</i>
<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. nonchromogenicum</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. phlei</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. porcinum</i>
<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. pulveris</i>
<i>M. peregrinum</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. terrae</i>
<i>M. shimoidei</i>	<i>M. trivial</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. vaccae</i>
<i>M. szulgai</i>	
<i>M. ulcerans</i>	
<i>M. xenopi</i>	

Fonte: Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (2005).

Outra possível rota de aquisição de micobacteriose não tuberculosa na forma pulmonar é através de refluxo gastroesofágico, com a deglutição da micobactéria e posterior aspiração para as vias aéreas. Trabalhos encontraram maior prevalência da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) em pacientes portadores de MNT (KOH et al, 2007; THOMSON; ARMSTRONG; LOOKE, 2007). Além, disso, o *M. avium* é naturalmente tolerante a baixos níveis de pH (<3). Portanto, sendo capaz de manter sua viabilidade, mesmo exposto ao pH ácido do estômago, tornado possível essa via de infecção (BODMER; MILTNER; BERMUDEZ, 2000).

As micobactérias não tuberculosas podem causar infecções assintomáticas ou doença sintomática em humanos. A infecção assintomática é detectada através de testes cutâneos ou pesquisa de anticorpos (GRIFFITH et al, 2007). Em trabalho realizado nos Estados Unidos da

América (EUA) com indivíduos entre 0 e 18 anos, verificou-se que os níveis de anticorpos contra antígenos do *M. avium* e anti-arabinomanana, antígeno presente na parede celular das micobactérias, aumentam com a idade, provavelmente devido à maior exposição ambiental (FAIRCHOK; ROUSE; MORRIS, 1995). Outro estudo envolvendo trabalhadores da área de saúde e estudantes de medicina utilizou testes cutâneos com antígenos de micobactérias do complexo *M. avium* (MAC), sendo demonstrada alta taxa de infecção assintomática. Esse resultado pode representar, possivelmente, não apenas a infecção prévia por MAC, mas o contato com outras micobactérias ambientais que também estimulariam resposta aos testes cutâneos com antígenos do MAC (VON REYN et al, 2001). Na população paraguaia, foi encontrada positividade de 24,7% em testes cutâneos utilizando antígenos de *M. avium*, *M. fortuitum* e *M. chelonae*, com predomínio de reatores ao *M. avium* e *M. fortuitum* (MINGO; MINGO; DIAZ, 1993). Entre indivíduos não vacinados com BCG, a taxa de positividade ao teste cutâneo foi de 29,7% (MINGO; MINGO; TORRES, 1993).

Como não ocorre a transmissão entre humanos, as doenças causadas por micobactérias não tuberculosas não são consideradas de notificação compulsória no Brasil e em muitos países, como os EUA e Canadá. Em países mais industrializados, a incidência varia de 1 a 1,8 casos/100.000 habitantes. Esta taxa é estimada com base no número de isolados de MNT relatados (GRIFFITH et al, 2007). Nos EUA, a incidência varia de 7,5 a 8,6 casos/100.000, sendo maior em pacientes acima de 50 anos, com uma incidência de 20,4 casos/100.000 (PREVOTS et al, 2010; WINTHROP et al, 2010). Dados das áreas metropolitanas das cidades de Atlanta e Houston (EUA) sugerem uma taxa de 1/100.000/ano para casos de doença por micobactérias do complexo MAC (CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2005). Na Austrália, é uma doença de notificação compulsória. Estudo realizado nesse país mostrou uma taxa de incidência de 3,2 casos/100.000 habitantes/ ano em 2005 (THOMSON, 2010). Apesar dos estudos publicados sobre MNT em vários estados do Brasil, a incidência global no país é desconhecida.

1.6 Doenças causadas por MNT e epidemiologia

As MNT podem causar formas variadas de doença. A linfadenite é a forma mais comum em crianças, sendo rara em adultos HIV negativos. Doença disseminada em pacientes HIV positivos ocorre em situações de imunodepressão severa, em 90% dos casos causados por *M. avium* (GRIFFITH et al, 2007). Surtos de doença por MNT relacionados a procedimentos médicos como laparoscopias, procedimentos estéticos e injeções

intramusculares tem sido relatados (KIM et al, 2007). Entre os anos de 2004 a 2008, foi identificado surto de infecção micobacteriana em sítios cirúrgicos em sete diferentes estados brasileiros, causado por *M. massiliense* (LEÃO et al, 2010).

A forma clínica mais comum das MNT é a pulmonar. No período de 1993 a 1996 nos EUA, 75% das cepas isoladas eram procedentes de espécimes pulmonares, 5% do sangue, 2% da pele e tecidos moles e 0,4 % de linfonodos (GRIFFITH et al, 2007). Nos EUA, o MAC foi encontrado em 80,1% das formas pulmonares, seguido pelas MNT do complexo *M. chelonae-M. abscessus* (12,1%), *M. fortuitum* (5,6%), *M. kansasii* (5,5%), *M. simiae* (2,8%), *M. mucogenicum* (1,9%) e *M. xenopi* (1,7%) (PREVOTS et al, 2010). Outro estudo nos EUA, Winthrop (2010) também relatou o complexo MAC como mais frequente (87,5%). Na Austrália, no ano de 2005, as espécies mais frequentemente encontradas na doença pulmonar foram *M. intracellulare* (56,6%), *M. avium* (15,3%) e *M. kansasii* (8,1%) (THOMSON, 2010). No Brasil, a prevalência das espécies de MNT é variável. No estado da Bahia, um trabalho publicado em 2004, o complexo *M. chelonae - M. abscessus* foi responsável por 58% das formas pulmonares, seguido por MAC em 16% dos casos, *M. kansasii* em 16% e *M. fortuitum* em 11%. As micobactérias de crescimento rápido representaram 68% de todas as espécies isoladas (MATOS et al, 2004). No estado do Rio de Janeiro, as espécies mais frequentes foram o *M. kansasii* e micobactérias do complexo MAC (MELLO et al, 2013). No estado de São Paulo, foram estudadas 1.892 cepas de MNT entre os anos de 1991 a 1997. Quarenta e oito por cento foram de origem pulmonar, 29,3% do sangue e medula óssea e 15,8% de origem extrapulmonar. As espécie mais frequentes foram o MAC e o *M. kansasii* (UEKI et al, 2005). Dados do estado do Pará mostram que a espécie predominante nas formas pulmonares, entre os anos de 1999 a 2010, foi o *M. massiliense*. Neste período, 8% das culturas de micobactérias foram positivas para MNT (COSTA et al, 2012). No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011, o *M. massiliense* foi novamente a espécie mais encontrada, com 44, 8% dos casos (COSTA et al, 2013).

1.7 Diagnóstico das formas pulmonares por MNT e comorbidades

Segundo a American Thoracic Society (ATS), o diagnóstico das formas pulmonares deve ser baseado em critérios clínicos, microbiológicos e radiológicos (Tabela 3). Devido à ampla distribuição das MNT no meio ambiente, é necessário mais de um isolamento pela possibilidade de contaminação da amostra. Esses critérios foram desenvolvidos baseado na experiência com patógenos mais frequentes como MAC, *M. kansasii* e *M. abscessus*. Devido

ao grande número de espécies de MNT, diferenças na virulência das MNT e susceptibilidade individual variável, é pouco provável que esses critérios sejam aplicáveis em todas as situações clínicas (GRIFFITH et al, 2007).

Tabela 3 - Diagnóstico de doença pulmonar por MNT

Critérios clínicos e radiológicos:

1. Sintomas respiratórios associados a opacidades nodulares ou cavidades na radiografia e/ou bronquiectasias e múltiplos pequenos nódulos na tomografia computadorizada de tórax.

e

2. Exclusão de outros diagnósticos, especialmente a tuberculose.

Critérios microbiológicos:

1. Cultura positiva em duas amostras diferentes de escarro

ou

2. Uma cultura positiva por escovado ou lavado broncoalveolar (LBA)

ou

3. Biópsia pulmonar: processo inflamatório granulomatoso crônico e/ou BAAR no tecido associado à cultura positiva em tecido, escarro ou LBA.

Fonte: GRIFFITH et al. (2007)

Em relação ao adoecimento relacionado a fatores de risco locais pulmonares, estudos têm evidenciado a associação de MNT com doenças pulmonares estruturais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquiectasias, fibrose cística, tuberculose prévia, pneumoconioses e proteinose alveolar. Nos EUA, Wintrop et al (2010) encontraram como principais fatores de risco para o adoecimento por MNT na forma pulmonar a DPOC em 28% dos casos, imunossupressão/transplantes (25,5%), bronquiectasias (16%), doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (8%), câncer de pulmão (6,5%), diabetes mellitus (7%) e artrite reumatóide (3%) (WINTHROP et al, 2010). Em outro estudo dos EUA, Prevots et al (2010) relataram também a DPOC como comorbidade mais frequentemente associada a MNT (28,2%), seguido de malignidades (25%) e bronquiectasias (23,6%).

Defeitos imunes adquiridos ou genéticos de IL-12, TNF- e IFN- predispõem à doença micobacteriana. Os antagonistas de TNF- se ligam ao TNF- circulante, inibem a ativação de linfócitos e a produção de IFN- . Em pacientes tratados com antagonistas de TNF- , a incidência de casos de micobacteriose não-tuberculosa é de 10,7 casos/100.00

habitantes. Mais comumente com o uso de infliximab que com o etarnecept, com um risco relativo de 2,08 (SEXTON; HARRISON, 2008).

Em alguns casos, não há fatores predisponentes claros. Esta forma foi inicialmente relatada em mulheres brancas, após menopausa. A princípio, foi relacionada à supressão voluntária da tosse. Esta entidade recebeu o nome de Síndrome de Lady Windermere (REICH; JOHNSON, 1992). Porém, outras doenças em que o mecanismo de tosse encontra-se comprometido, como as doenças neuromusculares e sequelas de acidente vascular cerebral, não são relacionadas a uma maior incidência de MNT (RUBIN, 2006). A predileção pelo lobo médio e línula ocorreria devido à falta relativa de ventilação colateral nessas regiões e pela anatomia do brônquio do lobo médio e línula (REICH; JOHNSON, 1992). Porém, em outro artigo, Reich e Johnson (1991) relataram que, em mulheres, a doença estava confinada ao lobo médio e línula em apenas 21% dos casos.

Os sintomas da doença pulmonar por MNT são inespecíficos: tosse crônica ou recorrente, escarro, dispneia, hemoptise, dor torácica, perda de peso e astenia. Sintomas constitucionais são relatados em formas mais avançadas (GRIFFITH et al, 2007). Em estudo no estado da Bahia, a tosse foi encontrada em 100% dos pacientes, dispneia em 58%, dor torácica e hemoptise em 21%. A febre esteve presente em apenas 16% dos pacientes (MATOS et al, 2004). Devido às doenças pulmonares associadas como bronquiectasias e DPOC, a avaliação dos sintomas é frequentemente prejudicada.

São descritas duas formas principais de apresentação radiológica: forma fibrocavitária e forma nodular bronquiectásica. A forma fibrocavitária é semelhante à tuberculose pós-primária, sendo classicamente descrita em homens, idosos, com história de doença pulmonar. São descritas cavidades em lobos superiores, com paredes mais finas que na tuberculose, nódulos adjacentes ao foco da doença, atelectasias cicatriciais e espessamento pleural. Na tomografia computadorizada de tórax são encontrados os seguintes achados: cavitação geralmente única, bronquiectasias e espessamento pleural (MARTINEZ; MCADAMS; BATCHU, 2007). A forma nodular bronquiectásica foi inicialmente descrita em mulheres, sem fatores predisponentes prévios. Acomete mais campos médios e inferiores, com bronquiectasias e pequenos nódulos <5mm. Cavitação é incomum. Na tomografia computadorizada de tórax são descritos nódulos centrolobulares, padrão em árvore em brotamento, bronquiectasias cilíndricas, usualmente no mesmo lobo (MARTINEZ; MCADAMS; BATCHU, 2007). Outras alterações radiológicas podem ser encontradas como consolidações e nódulos pulmonares. Derrame pleural é raro (GRIFFITH et al, 2007).

As MNT também podem causar doença pulmonar semelhante à pneumonia de

hipersensibilidade (PH) (GRIFFITH et al, 2007). Nos EUA, foi a segunda causa mais frequente de PH (HANAK; GOLBIN; RYU, 2007). Ocorre através da exposição a micobactérias do complexo MAC, aerossolizadas em banheiras de hidromassagem (GRIFFITH et al, 2007). Também há relatos ocasionais de doença causada pelo *M. fortuitum* (VERMA et al, 2007; HANAK et al, 2006). Os achados radiológicos mais relatados são nódulos centrolobulares difusos, vidro fosco e padrão em mosaico na expiração (HANAK et al, 2007).

1.8 Esquemas de tratamento

Esquemas de tratamento para as espécies mais frequentes foram publicados no consenso da ATS de 2007 (GRIFFITH et al, 2007) e estão listados na tabela 4. Segundo Griffith, o tratamento dos pacientes com MNT representa um desafio maior que o da tuberculose devido ao longo período de tratamento, maior custo, maior toxicidade e maior chance de falência. Fatores que contribuem para este cenário são a correlação variável entre os testes de sensibilidade e a resposta *in vivo* e resistência induzida aos macrolídeos no *M. abscessus* e MAC (GRIFFITH; AKSAMIT, 2012). Em geral, o tratamento deve ser mantido por 18 meses ou 12 meses após negativação das culturas. A persistência da cultura positiva para infecções causadas por MAC após 3 a 6 meses de tratamento deve levantar a possibilidade de não aderência ao tratamento, resistência ou presença de limitações anatômicas que comprometem o sucesso da terapia (GRIFFITH et al, 2007).

Tabela 4 ó Esquemas de tratamento para principais espécies de MNT

Espécies mais frequentes	Esquemas de tratamento
MAC	Rifampicina Etambutol Macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) Aminoglicosídeo (amicacina ou estreptomicina)
<i>M. kansasii</i>	Rifampicina Etambutol Isoniazida
<i>M. abscessus</i>	Imipenem ou cefoxitina Amicacina Claritromicina

Fonte: GRIFFITH et al. (2007)

De acordo com a ATS, os esquemas para o tratamento do MAC podem ser diários ou intermitentes. O esquema intermitente pode ser utilizado para as formas nodular bronquiectásica, na doença fibrocavitária que não tolera tratamento agressivo e como tratamento apenas supressivo. Os esquemas diários são recomendados na doença fibrocavitária e nodular bronquiectásica severa e devem incluir um aminoglicosídeo, amicacina ou estreptomicina. Esquemas que incluem a claritromicina apresentam taxas de negatificação do escarro que variam de 57,7 a 92% (KOBASHI; MATSUSHIMA, 2003; TANAKA et al, 1999; WALLACE et al, 1996). A melhora clínica é observada após 3 a 6 meses de tratamento. Em geral, é considerada falência quando ocorre persistência da positividade das culturas após 6 meses de tratamento (GRIFFITH et al, 2007). A cirurgia pode ser indicada nos casos de doença localizada nas seguintes situações: doença não responsiva à medicação por resistência, intolerância aos medicamentos, cavitação extensa e complicações como hemoptise (GRIFFITH; AKSAMIT, 2012).

Na doença pulmonar por *M. kansasii*, o esquema deve incluir isoniazida, rifampicina e etambutol. Deverá ser mantido até o paciente atingir 12 meses de culturas negativas. Em casos de resistência à rifampicina, é recomendado um esquema de três drogas, baseado no teste de sensibilidade que deverá incluir claritromicina ou azitromicina, etambutol, sulfametoxazol e estreptomicina (GRIFFITH et al, 2007). Esquemas de tratamento para *M. kansasii* que incluíram rifampicina, apresentaram taxa de conversão do escarro de 100%. Estes esquemas não continham macrolídeos (AHN et al, 1981; PEZZIA et al, 1981; BANKS et al, 1983). Estudo realizado na Coreia incluiu 41 pacientes com doença pulmonar por *M. kansasii*. Foram tratados com uma combinação de isoniazida, etambutol e rifampicina. Após 12 meses de tratamento, houve negatificação do escarro em 95% dos casos (PARK et al, 2010). Em Israel, esquema que incluiu rifampicina, etambutol e claritromicina, apresentou evolução favorável em 100% dos pacientes (SHITRIT et al, 2006).

Em relação ao tratamento da doença pulmonar por *M. abscessus*, não há um regime de antibióticos baseado na susceptibilidade *in vitro* que promova a negatificação do escarro a longo prazo. Melhora clínica e radiológica, conversão do escarro por curto prazo e redução da positividade do escarro são objetivos mais realistas do tratamento. O esquema de amicacina e imipenem ou cefoxitina por 2 a 4 meses ou associação de claritromicina com um ou mais agentes parenterais promovem melhora clínica e bacteriológica (GRIFFITH et al, 2007). Jarand et al (2011) descreveram a evolução bacteriológica de pacientes com doença pulmonar por *M. abscessus*. Os pacientes receberam esquemas antibióticos baseados nos testes de susceptibilidade. Após 1 ano, 29% permaneceram com cultura positiva. Em 23%, ocorreu a

negativação inicial seguida de nova positividade. Quarenta e oito por cento dos pacientes negativaram. Óbito ocorreu em 16% dos casos. Houve maior taxa de negativação nos pacientes submetidos a cirurgia (57%) do que em pacientes que receberam apenas tratamento clínico (28%). Porém, esse estudo não diferenciou as subespécies do *M. abscessus* (JARAND et al, 2011). Estudo realizado na Coreia analisou a evolução de pacientes com doença pulmonar por *M. abscessus* e *M. massiliense*. Foram tratados com um esquema inicial de amicacina e cefoxitina por 4 semanas, seguido de claritromicina, ciprofloxacina e doxiciclina. Foi demonstrada uma melhor evolução clínica, bacteriológica e radiológica em pacientes portadores de *M. massiliense*. Nos casos de *M. massiliense*, houve melhora sintomática em 97%, melhora radiológica em 82%, conversão inicial do escarro em 97%, recaída após negativação inicial em 9% e manutenção do escarro negativo em 88% dos casos. Nos pacientes com *M. abscessus*, foi vista melhora sintomática em 75%, melhora radiológica em 42%, conversão inicial do escarro em 42%, recaída após negativação inicial em 40% e manutenção do escarro negativo em 25% dos casos. Os autores atribuíram o resultado à resistência adquirida a claritromicina pelas cepas de *M. abscessus* (KOH et al, 2011).

No Brasil, não existe um consenso a respeito do tratamento das micobacterioses não tuberculosas. Em 2005, a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo publicou um manual de recomendações para o diagnóstico e tratamento das micobacterioses não tuberculosas, com esquemas para as micobactérias mais frequentes (SÃO PAULO, 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar a evolução clínica, microbiológica e radiológica de casos de micobacteriose não tuberculosa pulmonar atendidos na cidade de Belém, estado do Pará. Brasil.

2.2 Específicos

- Descrever as características epidemiológicas dos pacientes
- Descrever as características clínicas e comorbidades mais frequentes
- Identificar as espécies mais prevalentes na amostra
- Descrever as características radiológicas e comparar entre as diversas espécies da MNT

3 JUSTIFICATIVA

O estado do Pará é uma área endêmica de tuberculose, com uma taxa de incidência de 41,5 casos/100.000 em 2012, acima da média nacional de 36,7 casos/100.000. As formas pulmonares de micobacteriose não tuberculosa são semelhantes à tuberculose na sua apresentação clínica e radiológica e indistinguíveis através da baciloscopia do escarro. Para a diferenciação da espécie, é necessária a cultura com identificação da micobactéria. Dados do ano de 2012 do Instituto Evandro Chagas, laboratório de referência em nosso estado, mostraram que 8% das culturas de micobactérias foram positivas para MNT. Portanto, casos de micobacteriose não tuberculosa possivelmente são diagnosticados como tuberculose.

Com este trabalho, realizado em um hospital de referência terciária de tuberculose, buscamos conhecer os casos de micobacteriose não tuberculosa e suas características, que poderiam auxiliar na suspeição do diagnóstico.

Nas diversas regiões do país, há diferenças entre os relatos a cerca das espécies mais frequentes de MNT, havendo a necessidade de conhecer a distribuição das espécies em nossa região, visto que isso influencia na decisão terapêutica e finalmente no desfecho clínico.

Adicionalmente, não é de nosso conhecimento a existência de estudos a respeito da evolução dos casos de micobacteriose não tuberculosa pulmonar na Amazônia.

4 CASUÍSTICAS E MÉTODOS

4.1 Modelo de estudo

Modelo de estudo retrospectivo e tipo coorte prospectivo.

4.2 População de referência

Pacientes com quadro de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas

4.3 População de estudo

Pacientes maiores de 18 anos com doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas atendidos no HUIBB no período de 2003 a 2013.

4.4 Critérios de inclusão

Diagnóstico confirmado de micobacteriose não tuberculosa pulmonar de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (ATS).

Pacientes que aceitaram participar do estudo através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para os pacientes em acompanhamento no ambulatório do HUIBB.

4.5 Critérios de exclusão

Casos em que forem isolados concomitantemente *M. tuberculosis*.

4.6 Variáveis clínicas

- Clínicas: sexo, idade, local de residência, atividades profissionais ou de lazer relacionadas ao solo e água, ocupação, sintomas respiratórios, história de tabagismo (acima de 10 anos-maços), antecedentes de pneumopatias, outras comorbidades, tempo de doença, tratamento, tempo de tratamento.

- Laboratoriais: testagem para HIV, baciloscopias do escarro e LBA, culturas do escarro e do LBA com tipificação das micobactérias através de métodos fenotípicos e moleculares e exames histopatológicos. Para acompanhamento, foram solicitadas mensalmente baciloscopias e culturas para micobactérias.
- Radiologia: radiografia simples do tórax e tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR). As radiografias de tórax foram solicitadas a cada dois meses e as tomografias de tórax foram solicitadas no início e após 6 meses do tratamento.

4.7 Amostragem

A amostra de pacientes estudada foi a totalidade dos casos de micobacteriose não tuberculosa com comprometimento pulmonar desde janeiro de 2003 até junho de 2013, através da análise dos prontuários e consultas médicas. Para fins de avaliação do tratamento, foram analisados apenas os pacientes em acompanhamento no ambulatório de pneumologia do HUIBB.

4.8 Coleta de dados

Os dados foram coletados pelo próprio pesquisador a partir dos prontuários através de questionário e consultas médicas mensais dos pacientes com doença pulmonar por MNT em acompanhamento no ambulatório de pneumologia no HUIBB. A reavaliação dos pacientes foi realizada partir de seis meses após início do tratamento através de avaliação clínica, bacteriológica e radiológica.

Para a avaliação clínica, considerou-se a evolução dos sintomas sistêmicos como febre e perda de peso e sintomas respiratórios como tosse, dispneia, volume e aspecto do escarro, dor torácica e hemoptóicos. Baseado nos sintomas, os pacientes foram classificados em 3 categorias: melhora, piora ou estabilidade.

Para a avaliação bacteriológica, os pacientes foram classificados de acordo com os resultados de cultura em: negatização da cultura, persistência da positividade (permanência da positividade por pelo menos seis meses após início do tratamento) e positividade após negatização inicial (nova positividade nas culturas por dois meses consecutivos após negatização inicial). Os resultados das baciloscopias, culturas e tipificação das micobactérias foram obtidos do laboratório de bacteriologia do HUIBB e do Instituto Evandro Chagas.

As radiografias de tórax e as tomografias computadorizadas de tórax foram avaliadas por um radiologista não relacionado ao estudo, experiente em radiologia torácica e classificadas em 3 categorias: melhora, estabilidade e piora.

4.9 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HUIBB no dia 13.01.2012, com protocolo número 068/12.

O risco relacionado ao trabalho foi a revelação da identidade do paciente. Porém, o pesquisador se comprometeu a manter o sigilo dos dados. Caso a pesquisa causasse algum desconforto, o pesquisador se responsabilizaria em fornecer o atendimento adequado. Os exames a que os pacientes foram submetidos, fazem parte da rotina de atendimento para casos de micobacteriose não tuberculosa.

4.10 Procedimentos laboratoriais

- **Baciloscopias do Escarro e LBA:** de acordo com técnica descrita no Manual de Bacteriologia da Tuberculose (BRASIL, 2005).
- **Culturas Micobacterianas:** as micobactérias foram isoladas a partir de espécimes respiratórios (escarro e lavado broncoalveolar). No HUIBB, as culturas foram realizadas através de dois métodos: método do lauril sulfato de sódio, utilizando o meio de cultura Lowenstein Jensen e método de Ogawa-Kudoh. As culturas foram analisadas através de métodos fenotípicos: tempo de crescimento, análise macroscópica das culturas, fator corda, inibição do crescimento pela adição de ácido p-nitrobenzóico (BRASIL, 2005; BRASIL, 2008).
- **Tipificação da espécie de MNT:** realizada com testes genotípicos nas culturas no Instituto Evandro Chagas, através da análise das sequências nucleotídicas dos genes hsp65, RNAr 16s e/ou rpoB, dependendo da espécie isolada.
- **HIV:** através de teste rápido Determine HIV-1/2.

- **Análise estatística**

As variáveis categóricas foram descritas como contagem (porcentagem), as variáveis numéricas com distribuição normal foram descritas como média \pm DP e as demais como mediana (valor mínimo e máximo). Utilizaram-se os testes de Qui-quadrado e exato de Fisher (para variáveis categóricas) e os testes t e Mann-Whitney para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos. As inferências foram representadas como teste de hipótese (com bilateral de 0,05) e intervalo de confiança de 95%. As análises foram realizadas com o software estatístico SPSS 20.0 Statistical Package.

5 RESULTADOS

5.1 Aspectos epidemiológicos

Esse trabalho incluiu 44 pacientes portadores de doença pulmonar por MNT no período de 2003 a 2013 que foram atendidos no HUIBB, que preencheram critérios diagnósticos da ATS (Tabela 5)

Tabela 5 Número de casos de MNT diagnosticados no HUIBB no período de 2003 a 2013

Anos	Número de casos de MNT pulmonar
2003	2
2004	2
2005	1
2006	0
2007	0
2008	2
2009	3
2010	7
2011	10
2012	14
2013	3*

*número parcial

As culturas para MNT foram obtidas a partir de amostras de escarro em 39 casos (88,6%). Em apenas 5 casos, os isolados foram procedentes de lavado broncoalveolar (11,4%).

A média de idade dos pacientes foi de 56 \pm 15 anos, sendo que em homens foi de 57 \pm 11 e em mulheres, 56 anos \pm 16 (anos). A doença foi mais frequente em mulheres com 31 casos (70,5%). O município com maior número de casos foi Belém, com 50 % dos casos. A distribuição dos casos por município está listada na tabela 6. Antecedente de tabagismo foi avaliado em 40 casos, sendo positiva em 22 pacientes (55%). Atividade profissional ou de lazer relacionada com solo e água foi questionada em 30 pacientes, sendo que esteve presente em 56,7% dos casos. As mais frequentes foram jardinagem (47%) e agricultura (41%).

Tabela 6 - Distribuição dos casos de MNT pulmonar por município no estado do Pará

Municípios	N	(%)
Belém	22	(50%)
Ananindeua	4	(9%)
Barcarena	2	(4,5%)
Cametá	2	(4,5%)
Marabá	2	(4,5%)
Santa Izabel	2	(4,5%)
São Miguel do Guamá	2	(4,5%)
Abaetetuba	1	(2,3%)
Altamira	1	(2,3%)
Bragança	1	(2,3%)
Novo Repartimento	1	(2,3%)
Paragominas	1	(2,3%)
Porto de Moz	1	(2,3%)
Soure	1	(2,3%)
Tucumã	1	(2,3%)

Tratamento prévio para tuberculose foi encontrado em 41 pacientes (93,2%), com diagnóstico baseado na baciloscopia do escarro. Em média, os pacientes receberam 2 cursos de tratamentos antes do diagnóstico de MNT. História de tratamento recente para tuberculose, com menos de 2 anos antes do diagnóstico de MNT foi vista em 27 casos (61,4%). A mediana do tempo de sintomas foi de 26 meses, variando de 1 a 156 meses.

As espécies de MNT encontradas estão listadas na tabela 7. O *M. intracellulare* e *M. massiliense* foram as espécies mais frequentes. As micobactérias do complexo *M. chelonae-M. abscessus* que incluiu *M. massiliense*, *M. abscessus* e *M. bolletii* foram responsáveis por 40,9% dos casos. Micobactérias do complexo MAC (*M. avium*, *M. intracellulare* e *M. colombiense*) compreenderam 40,9% dos pacientes. As micobactérias do complexo *M. chelonae-M. abscessus* e do complexo MAC foram mais frequentes no sexo feminino, com 14/18 (77,8%) e 13/18 (72,2%) dos casos, respectivamente.

Tabela 7 ó Distribuição das espécies isoladas (N=44)

Espécies de MNT	N (%)
Complexo MAC	18 (40,9 %)
<i>M. intracellulare</i>	10 (22,7 %)
<i>M. avium</i>	7 (15,9 %)
<i>M. colombiense</i>	1 (2,3 %)
Complexo <i>M. chelonae</i> ó	18 (40,9%)
<i>M. abscessus</i>	
<i>M. massiliense</i>	9 (20,5)
<i>M. abscessus</i>	7 (15,9)
<i>M. bolletii</i>	2 (4,5)
Outras MNT	8 (18,2%)
Micobactéria do complexo <i>M. simiae</i>	2 (4,5)
<i>M. szulgai</i>	2 (4,5)
<i>M. celatum</i>	1 (2,3)
<i>M. kansasii</i>	1 (2,3)
<i>M. simiae</i>	1 (2,3)
<i>M. peregrinum</i>	1 (2,3)

5.2 Aspectos clínicos

Sintomas respiratórios foram relatados por 100% dos pacientes. Tosse foi o sintoma mais frequente (100%), seguido de produção de escarro (88,6%), hemoptóicos (72,7%), dor torácica (72,7%), dispneia (72,7%) e hemoptise (40,9%). Sintomas sistêmicos como febre e perda de peso ocorreram em 56,8% e 68,2%, respectivamente. Sintomas típicos de DRGE (pirose e regurgitação) foram pesquisados em 34 pacientes, estando presentes em 12 (35,3%). As comorbidades mais encontradas estão descritas na tabela 8.

Tabela 86 Comorbidades em pacientes portadores de MNT na forma pulmonar (2003-2013)

Comorbidades	n (%)	Complexo MAC n=18	Complexo <i>M. chelonae-M. abscessus</i> n=18	Outras MNT n=8
Tratamento prévio para tuberculose	41 (93,2%)	16 (88,9%)	17 (94,4%)	8 (100%)
Bronquiectasias	26(59%)	11 (61,1%)	12 (66,7%)	3 (37,5%)
HIV	5(11,4%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	1 (12,5%)
Asma	4(9,1%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	1 (12,5%)
DPOC	4(9,1%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	1 (12,5%)
Cifose escoliose	3(6,8%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	0
Diabetes	2(4,6%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	0
Fibrose cística	1(2,3%)	0	1 (5,6%)	0
Deficiência de alfa-1-antitripsina	1(2,3%)	0	1 (5,6%)	0
Bola fúngica	1(2,3%)	0	0	1 (12,5%)
Artrite reumatóide	1(2,3%)	0	1 (5,6%)	0
Hepatite C	1(2,3%)	0	1 (5,6%)	0
Síndrome de Kartagener	1(2,3%)	0	1 (5,6%)	0

Não foram observadas diferenças nas comorbidades entre os grupos MAC, complexo *M. chelonae-M. abscessus* e outras micobactérias.

5.3 Aspectos radiológicos

Radiografias de tórax estavam disponíveis em 41 pacientes. O comprometimento pulmonar foi bilateral em 35 (85,4%). Em 26 casos (63,4%), os pacientes apresentavam acometimento de 3 ou mais lobos pulmonares. Quanto à distribuição lobar da doença, 40 pacientes (97,6%) apresentaram envolvimento de lobos superiores; lobos inferiores em 25 casos (62,5%); lobo médio em 21 casos (47,7%). Os achados mais frequentes na radiografia de tórax estão listados na tabela 9.

Tabela 9 ó Achados nas radiografias de tórax (41 pacientes)

Radiografia de tórax	n=41	Complexo MAC n=16	Complexo <i>M.</i> <i>chelonae-M.</i> <i>abscessus</i> n=17	Outras MNT n=8
Opacidades intersticiais	34 (89,2%)	12(75%)	16 (94,1%)	6 (75%)
Atelectasias	21(51,2%)	6(37,5%)	9 (52,9%)	6 (75%)
Espessamento pleural	21(51,2%)	9(56,3%)	9 (52,9%)	3(37,5%)
Cavitações	15(36,5%)	6(37,5%)	7 (41,2%)	2 (25%)
Opacidades acinares	9(21,9%)	4(25%)	2 (11,8%)	3 (37,5%)
Bronquiectasias	9(21,9%)	4(25%)	4 (23,5%)	1 (12,5%)
Nódulos	2(4,9%)	2(12,5%)	0	0
Massas	1(2,4%)	1(6,25%)	0	0
Derrame pleural	1(2,4%)	1(6,25%)	0	0

A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução foi realizada em 30 pacientes. As principais alterações na TCAR estão descritas na tabela 10.

Tabela 10 ó Achados na TCAR de tórax de pacientes portadores de MNT

Achados na TCAR tórax	n=30	Complexo MAC n=10	Complexo <i>M.</i> <i>chelonae-M.</i> <i>abscessus</i> n=14	Outras MNT n=6
Bronquiectasias	28(93,3%)	9(90%)	13 (92,9%)	6 (100%)
Opacidades intersticiais	21(70%)	7(70%)	9 (64,3%)	5 (83,3%)
Cavitação	19 (63,3%)	7(70%)	8 (57,1%)	4 (66,7%)
Árvore em brotamento/nódulos centrolobulares	18(60%)	7(70%)	9 (64,3%)	2 (33,3%)
Espessamento pleural	17(56,7%)	4(40%)	8 (57,1%)	5 (83,3%)
Nódulos	14(46,7%)	6(60%)	6 (42,9%)	2 (33,3%)
Consolidação	13(43,3%)	3(30%)	6 (42,9%)	4 (66,7%)
Cistos	5(16,75)	0	1 (7,1%)	4 (66,7%)
Enfisema	3(10%)	1(10%)	0	2 (33,3%)
Massas	2((6,7%)	2(20%)	0	0
Padrão em mosaico	2(6,7%)	0	2 (14,3%)	0
Bola fúngica	1(3,3%)	0	0	1 (16,7%)

Figura 3 ó TCAR de paciente portador de *M. bolletii* e fibrose cística. Nota-se cavitações em lobos superiores e bronquiectasias (setas curtas)



Figura 4 ó TCAR de paciente portador de *M. bolletii* e fibrose cística. Presença de nódulos centrolobulares em lobo inferior direito (seta)

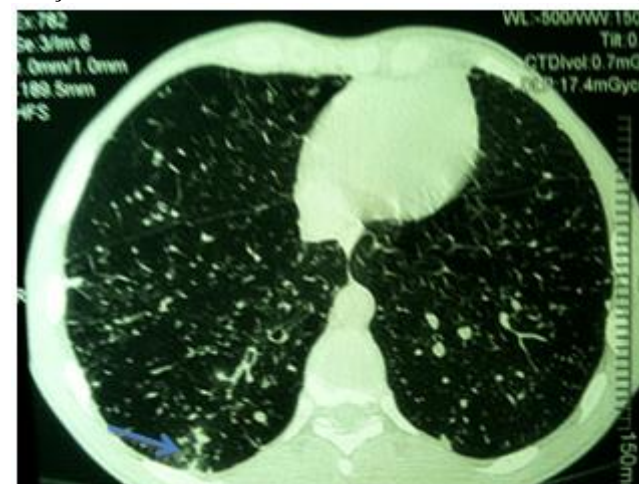


Figura 5 ó TCAR de paciente portador de *M. abscessus*. A TCAR mostra lesão cavitária em LSD (seta longa), opacidade acinar (seta curta). Em lobo superior esquerdo, nota-se bronquiectasias (seta curta).

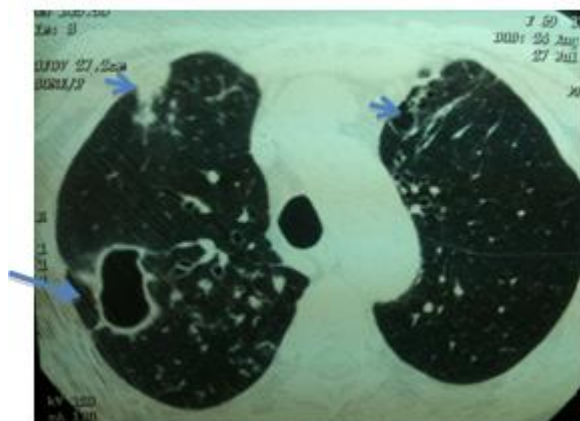
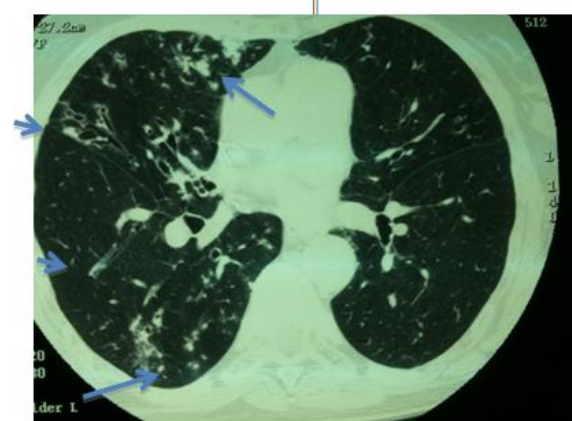


Figura 6 ó TCAR de paciente portador de *M. abscessus*. Apresenta bronquiectasias em lobo médio e lobo inferior direito (seta curta) e nódulos centrolobulares (seta longa).



Não foram observadas diferenças radiológicas nas radiografias e nas TCAR entre as diversas espécies de MNT, exceto nas radiografias de tórax onde as atelectasias foram mais frequentes no grupo de *M. massiliense* quando comparado ao grupo de *M. abscessus* ($p < 0,05$) (Tabela 11).

Tabela 11 ó Achados nas radiografias de tórax de pacientes portadores de *M. abscessus* e *M. massiliense*

Radiografia de tórax	<i>M. massiliense</i> n=8	<i>M. abscessus</i> n=7
Opacidades intersticiais	7 (87,5%)	7 (100%)
Atelectasias	6 (75%)*	1 (14,3%)
Espessamento pleural	6 (75%)	2 (28,6%)
Cavitações	4 (50%)	3 (42,9%)
Opacidades acinares	1 (12,5%)	1 (14,3%)
Bronquiectasias	2 (25%)	1 (14,3%)

* $p < 0,05$ vs *M. abscessus*.

Em relação às TCAR de tórax, não houve diferença entre os grupos de *M. abscessus* e *M. massiliense* (Tabela 12).

Tabela 12 ó Achados nas TCAR de tórax de pacientes portadores de *M. abscessus* e *M. massiliense*

Achados na TCAR tórax	<i>M. massiliense</i> n=6	<i>M. abscessus</i> n=6
Bronquiectasias	6 (100%)	5 (83,3%)
Opacidades intersticiais	5 (83,3%)	2 (33,3%)
Cavitação	3 (50%)	3 (50%)
Árvore em brotamento/nódulos centrolobulares	3 (50%)	4 (66,7%)
Espessamento pleural	5 (83,3%)	2 (33,3%)
Nódulos	2 (33,3%)	2 (33,3%)
Consolidação	1 (16,7%)	4 (66,7%)
Cistos	1 (16,7%)	0
Padrão em mosaico	0	1 (16,7%)

5.4 Evolução do tratamento

Durante o período de fevereiro de 2012 a junho de 2013, foram acompanhados 21 pacientes com doença pulmonar por MNT. Durante o período de acompanhamento, quatro pacientes foram excluídos do estudo: três pacientes que apresentaram irregularidade no tratamento (14,2%) e um caso de abandono (4,8%). Por conseguinte, nossos dados descrevem a evolução de 17 pacientes nesse período. Durante o seguimento, três pacientes (17,7%) evoluíram à óbito devido insuficiência respiratória relacionada a doença pulmonar por MNT. Tais pacientes apresentavam doença pulmonar por *M. colombiense*, *M. abscessus* e *M. kansasii*. Quatorze pacientes foram reavaliados após 6 a 14 meses do início do tratamento, com uma média de 8 meses. Os dados estão sumarizados na tabela 13.

Tabela 13 - Evolução dos casos de micobacteriose não tuberculosa na forma pulmonar (n=17)

Óbitos	3 (17,7%)
Avaliação clínica	
Melhora	12 (70,6%)
Inalterada	1 (5,9%)
Piora	1 (5,9%)
Avaliação radiológica	
Melhora	8 (47,1%)
Inalterada	5 (29,4%)
Piora	1 (5,9%)
Resposta microbiológica	
Negativação do escarro	10 (58,8%)
Positividade após negativação inicial	2 (11,7%)
Persistência da positividade	2 (11,7%)

A avaliação da resposta microbiológica ao tratamento das diversas espécies de MNT estão descritas na tabela 14.

Tabela 14 - Avaliação da resposta microbiológica ao tratamento

Resposta microbiológica	Espécies
Negativação das culturas (10 casos)	<i>M. abscessus</i> (3), <i>M. massiliense</i> (3), <i>M. avium</i> (1), <i>M. intracellulare</i> (2), <i>M. celatum</i> (1)
Persistência da positividade (2 casos)	<i>M. avium</i> (1), <i>M. bolletii</i> (1)
Positividade após negativação (2 casos)	<i>M. abscessus</i> (1), <i>M. bolletii</i> (1)

Considerando os vários aspectos, 7 casos apresentaram má evolução (33,3%). Três pacientes evoluíram a óbito. Quatro casos apresentaram falência ao tratamento. Entre esses últimos, um caso apresentava doença pulmonar por *M. avium* e três por MNT do complexo *M.*

chelonae-*M. abscessus* (2 casos de *M. bolletii* e 1 caso de *M. abscessus*). Porém, três deles apresentaram melhora dos sintomas (75%) e 1 apresentou piora clínica (25%). Na avaliação radiológica, houve piora radiológica em 1 caso (25%), não houve alteração em 2 casos (50%) e melhora foi observada em 1 caso (25%).

Dez pacientes (58,8%) evoluíram com negativação do escarro (Tabela 14). Em relação aos casos de *M. abscessus*, duas pacientes foram submetidas a cirurgias de ressecção pulmonar: lobectomia superior esquerda e segmentectomia em lobo médio. Dos pacientes que evoluíram com negativação do escarro, a melhora clínica foi observada em 9 (90%) e 1 relatou persistência dos sintomas (10%). Houve melhora radiológica em 7 pacientes (70%) e em 3, as imagens permaneceram inalteradas (30%).

O tratamento variou de acordo com a espécie e na maioria dos pacientes, seguiu as recomendações da ATS. Os esquemas de tratamento utilizados estão descritos na tabela 15.

Tabela 15 - Esquemas utilizados no tratamento de MNT pulmonar no HUIBB

Espécies	Medicações
MAC	Rifampicina, etambutol, claritromicina ou azitromicina (associado ou não a amicacina ou estreptomina) Etambutol, amicacina ou estreptomina e claritromicina ou azitromicina
<i>M. massiliense</i>	Amicacina, etambutol e claritromicina ou azitromicina
<i>M. abscessus</i>	Imipenem, amicacina e claritromicina Amicacina e claritromicina ou azitromicina
<i>M. bolletii</i>	Amicacina e claritromicina
<i>M. celatum</i>	Estreptomina, etambutol e claritromicina
<i>M. kansasii</i>	Estreptomina, isoniazida, etambutol e claritromicina

A taxa de negativação das culturas de acordo com as espécies está descrita na tabela 16.

Tabela 16- Taxas de negativação das culturas de acordo com as espécies

Espécies	Taxa de negativação	Número de casos
MAC	3 (60%)	5
<i>M. abscessus</i>	3 (60%)	5
<i>M. massiliense</i>	3 (100%)	3
<i>M. bolletii</i>	0	2
<i>M. celatum</i>	1 (100%)	1

Foram comparados os grupos de pacientes que não responderam ao tratamento (óbitos, persistência da positividade e positividade após negativação inicial) com os pacientes

com evolução satisfatória (negativação das culturas). Os dados obtidos estão listados na tabela 17.

Tabela 17 ó Comparação entre pacientes de acordo com a evolução clínica

Variáveis	Boa evolução n=10	Má evolução n=7
Sexo feminino	8 (80%)	4 (57,1%)
Idade em anos	58 (34-75)	56 (36-75)
Dispneia	8 (80%)	6 (85,7%)
Tempo de sintomas em meses	31,5(3-84)	24(11-84)
No. de comorbidades	1,2 ± 0,6	1,7 ± 0,8
Tabagismo	3 (30%)	4 (57,1%)
Nº de lobos comprometidos	3,3 ± 1*	4,9 ± 0,4
Cavitação na TC de tórax	4 (40%)	5 (71,4%)

* p<0,05 vs pacientes com má evolução.

Comparando-se os grupos de pacientes quanto à evolução, os pacientes com má evolução apresentaram maior número de lobos comprometidos no diagnóstico e uma tendência a maior presença de comorbidades.

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos epidemiológicos

Esse trabalho incluiu 44 pacientes diagnosticados com doença pulmonar por MNT, no período de 2003 a 2013 que foram atendidos no HUIBB.

Um fator que pode ter contribuído para o pequeno número de casos é que a cultura com identificação de micobactéria não está indicada em todos os casos de baciloscopia positiva. De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, o diagnóstico da tuberculose pulmonar pode ser baseado apenas na baciloscopia (BRASIL, 2010). Porém, a doença causada por MNT, principalmente na forma cavitária, é semelhante à TB em relação aos sintomas e radiologia. Portanto, é possível que o número de casos de MNT seja subestimado devido ao diagnóstico presuntivo de tuberculose.

Nos últimos dez anos, período de levantamento deste trabalho, foi visto um aumento do número de casos da doença pulmonar por MNT, atendidos no HUIBB (Tabela 5). Em 2003, foram diagnosticados 2 casos, passando a 14 casos em 2012. Esse aumento, notado a partir do ano de 2010, coincide com a publicação das novas normas para o controle da tuberculose no Brasil pelo Ministério da Saúde. Este documento passou a recomendar a cultura com identificação e teste de sensibilidade nos casos de baciloscopia positiva no final do 2º mês de tratamento (BRASIL, 2010). Há necessidade de um acompanhamento mais prolongado da prevalência da doença pulmonar por MNT em nossa região, para estabelecer se está ocorrendo um real aumento do número de casos ou apenas um aumento no número de diagnósticos de casos já existentes em decorrência da recente normativa do Ministério da Saúde. No entanto, vários estudos apontam um aumento na prevalência das doenças causadas por micobactérias. Prevots et al (2010) verificaram uma prevalência de 7,5 casos/100.000 em mulheres e em homens de 4,9 casos/100.000 nos anos de 2004 a 2006 nos EUA, com aumento na prevalência em relação ao período anterior estudado de 1994 a 1996 que eram respectivamente 4,5 e 3,5 casos/100.000. Na Austrália, a taxa de incidência passou de 2,2 casos/100.000 habitantes/ano em 1999 para 3,2 casos/100.000 habitantes/ ano, em 2005. Os autores sugerem que a elevação do número de casos se deveu a fatores ambientais e envelhecimento da população (THOMSON, 2010). Em Taiwan, houve um aumento na incidência de MNT na forma pulmonar, passando de 1,26 em 2000 para 7,94 casos/100.000/ano, em 2008. Os autores atribuíram esse aumento a melhora das técnicas laboratoriais de cultivo das micobactérias, maior número de hospedeiros

imunocomprometidos e aumento da vigilância e do conhecimento sobre esses agentes (LAI et al, 2010). Em trabalho realizado no Canadá que avaliou casos ocorridos entre os anos de 1990 a 2006, atribuiu-se o aumento do número de isolamentos de MNT a introdução de novas técnicas de cultivo das micobactérias (HERNÁNDEZ-GARDUÑO; RODRIGUES; ELWOOD, 2009).

A doença pulmonar por MNT neste trabalho foi mais frequente em mulheres com 70,5% dos casos. Estudos realizados nos estados da Bahia e Rio de Janeiro mostraram maior prevalência em homens, com 68% e 62% dos casos, respectivamente (MELLO et al, 2013; MATOS et al, 2004). Em trabalhos recentes realizados nos EUA e Austrália, as mulheres foram mais acometidas (PREVOTS et al, 2010; THOMSON, 2010; WINTHROP et al, 2010). Nos casos de doença pulmonar por MNT do complexo *M. chelonae-M. abscessus*, o predomínio no sexo feminino foi ainda maior, com 77,8% dos casos. Vários estudos já relataram dado semelhante, com maior frequência no sexo feminino variando entre 75 a 84,6% dos casos (JARAND et al, 2011; LYU et al, 2011; JEON et al, 2009).

Apenas cinco pacientes (11,4%) apresentaram infecção concomitante de MNT e HIV. A forma disseminada de micobacteriose não tuberculosa é uma complicação reconhecida em pacientes portadores de HIV com imunodepressão acentuada. Em pacientes portadores de HIV, a infecção disseminada ocorre quando a contagem de células CD4 cai abaixo de 50 células/mm³ (GRIFFITH et al, 2007). O trato gastrointestinal é considerado como fonte de infecção, com eventual disseminação hematogênica (BENSON; ELLNER, 1993). Porém, a doença pulmonar isolada por MNT em pacientes HIV não é frequente. No estado do Rio de Janeiro, foi encontrada em 9,8% dos casos de MNT pulmonar (MELLO et al, 2013). Proporção ainda menor foi relatada nos EUA e Dinamarca, com 3,4% e 2,4% dos pacientes (ANDRÉJAK et al, 2010; PREVOTS et al, 2010). Segundo Sexton e Harrison (2008), essa baixa frequência sugere que uma mucosa anormal da via aérea seja necessária como fator iniciador para doença pulmonar por MNT. Em nossa série, quatro dos cinco pacientes portadores de HIV, apresentavam adicionalmente antecedentes de tuberculose e tabagismo, comorbidades que também podem predispor a doenças associadas à MNT.

Atividades profissionais ou de lazer relacionadas ao solo e água foram pesquisadas em 27 pacientes, sendo relatadas por 63% dos pacientes. Em 2006, De Groote demonstrou que a terra utilizada em atividades de jardinagem contém um número relativamente grande de MNT e seu manuseio produz partículas inaláveis, suficientemente pequenas, capazes de atingir os alvéolos (DE GROOTE et al, 2006). Atividades relacionadas ao solo também aumentaram o risco relativo de infecção por micobactérias do complexo MAC, detectado

através de testes cutâneos (REED et al, 2006). Adicionalmente, a água é um importante reservatório desses organismos, sendo que a transmissão pode ocorrer através da inalação de gotículas de água contendo MNT (VON REYN et al, 1993; FALKINHAM III, 2011).

Os pacientes receberam, em média, 2 cursos de tratamentos para tuberculose baseados na baciloscopia antes do diagnóstico de MNT. Este fato chama a atenção para o não seguimento das normas publicadas pelo Ministério da Saúde que indica a cultura com identificação de micobactérias e teste de sensibilidade em pacientes com antecedentes de tratamento para tuberculose, independentemente do tempo decorrido (BRASIL, 2010). História de tratamento recente para tuberculose, há menos de 2 anos, foi vista em 19 casos (57,8%). Possivelmente, estes pacientes já apresentavam quadro de MNT à época do diagnóstico presuntivo de tuberculose.

O longo período de sintomas, com uma mediana de 26 meses, pode ser atribuído à demora no diagnóstico da infecção por MNT e também pelo fato das comorbidades pulmonares apresentarem sintomas respiratórios semelhantes como tosse e produção de escarro que ocorrem nos casos de bronquiectasias, DPOC, asma e fibrose cística.

Em nossa casuística, *M. intracellulare* e o *M. massiliense* foram as espécies mais encontradas, com 22,7% e 20,5% dos casos, respectivamente. As micobactérias do complexo *M. chelonae-M. abscessus* foram isoladas em 40,9 % dos casos. As micobactérias do complexo MAC foram responsáveis por 40,9%. Em 2012, Costa et al relataram que a espécie mais frequentemente isolada nas formas pulmonares no estado do Pará foi o *M. massiliense* (COSTA et al, 2012). Em diversos estudos nos EUA, Austrália, Taiwan, Dinamarca e Canadá, as MNT mais frequentemente isolados são do complexo MAC (ANDRÉJAK et al, 2010; LAI et al, 2010; PREVOTS et al, 2010; THOMSON, 2010, HERNÁNDEZ-GARDUÑO; RODRIGUES; ELWOOD, 2009). Este dado difere da nossa série, onde as MNT do complexo MAC e do complexo *M. chelonae-M. abscessus* apresentaram igual frequência (40,9%). No estado da Bahia, as micobactérias de crescimento rápido representaram a maioria dos casos, com 68% de todas as espécies isoladas (MATOS et al, 2004). Nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo, o *M. kansasii* foi a espécie mais encontrada, com 33,9% e 20% dos casos, respectivamente (MELLO et al, 2013; ZAMARIOLI et al, 2008). Apenas um paciente com *M. kansasii* foi encontrado neste trabalho (2,78%). Ueki et al (2005) relataram que as espécies mais frequentes foram o MAC e *M. kansasii*. O *M. kansasii* é mais frequente nas zonas urbanas que em zonas rurais e em áreas onde a infecção pelo HIV é mais comum (GRIFFITH et al, 2007). Além disso, o esquema de tratamento recomendado pela ATS inclui rifampicina, isoniazida e etambutol, com altas taxas de cura, que variam de 95% a 100% (PARK et al,

2010; BANKS et al, 1983; AHN et al, 1981; PEZZIA et al, 1981). No Brasil, o diagnóstico da tuberculose é baseado na baciloscopia e as drogas para o tratamento do *M. kansasii* são utilizadas no esquema básico da tuberculose. Possivelmente, casos de *M. kansasii* são tratados e curados como tuberculose, subestimando o real número de pacientes com doença pulmonar causada por essa MNT no Brasil.

6.2 Aspectos clínicos

História prévia de tratamento para tuberculose e bronquiectasias foram as condições associadas mais frequentes, com 93,2% e 59%, respectivamente.

A bronquiectasia é um fator predisponente para doença pulmonar por MNT. Frequentemente são coexistentes, sendo difícil separar causa e efeito. O clearance reduzido nas vias aéreas que ocorre nos quadros de bronquiectasia leva ao acúmulo de secreções, favorecendo o crescimento de MNT e outras bactérias (SEXTON; HARRISON, 2008). Em alguns casos, as bronquiectasias claramente precedem a infecção por MNT como nos casos de fibrose cística e sequelas de tuberculose. Porém, as bronquiectasias também podem ser uma consequência. Fujita e al. (1999) analisaram cinco casos de doença pulmonar por MAC, sem pneumopatias prévias, que foram submetidas à ressecção pulmonar. Através dos achados histopatológicos de granulomas peribrônquicos ao longo das vias aéreas, também em áreas sem bronquiectasias e ulcerações nas paredes brônquicas com ruptura da camada muscular, os autores concluíram que as bronquiectasias e bronquiolites foram definitivamente causadas pela infecção por MAC. A DPOC esteve presente em apenas 9,1% dos casos. A DPOC é um fator predisponente importante às infecções por MNT. Em vários estudos, foi a doença associada mais frequente (ANDRÉJAK et al, 2010; PREVOTS et al, 2010; WINTHROP et al, 2010). Foi demonstrado que o MAC apenas é capaz de aderir em áreas de dano epitelial na mucosa brônquica, principalmente em áreas onde a matrix extracelular estava exposta. O MAC se liga a fibronectina, presente na matrix extracelular, através da proteína de ligação à fibronectina, dando início à infecção (MIDDLETON et al, 2000).

6.3 Aspectos radiológicos

Foram analisadas 41 radiografias de tórax e 30 tomografias computadorizadas de tórax de alta resolução. Nas radiografias, cavitação esteve presente em 15 casos (36,5%). Este achado foi mais frequente na tomografia computadorizada de tórax, ocorrendo em 19

pacientes (63,3%). Trabalho realizado no estado do Oregon (EUA), a cavitação ocorreu em 10% das radiografias de tórax e na TC de tórax foi diagnosticada em 21,5% dos casos (WINTHROP et al, 2010). Em estudo de Prevots et al (2010), também nos EUA, a cavitação foi um achado de TC tórax em apenas 8,5% dos casos. A análise das alterações radiológicas demonstrou um acometimento pulmonar extenso, sendo bilateral em 85,4% e multilobar (3 ou mais lobos) em 63,4 % dos pacientes. Este dado, associado ao grande número de lesões cavitárias, podem estar relacionados ao longo período de doença e demora no diagnóstico. Outro dado que sugere doença pulmonar avançada é a alta frequência encontrada de dispneia (72,7%) e sintomas como febre e perda de peso que ocorreram em 56,8% e 68,2%. Segundo Griffith et al (2007), os sintomas constitucionais são progressivamente mais prevalentes na doença pulmonar avançada.

Nesta série, foram descritos também nódulos em 58,9% e bronquiectasias em 39,7%, sendo as alterações mais frequentes na TCAR de tórax. Bronquiectasias e nódulos centrolobulares/árvore em brotamento foram vistos em 93,3% e 60% das tomografias de tórax avaliadas no presente estudo, respectivamente. Nódulos foram identificados em 46,7% dos casos. Derrame pleural esteve presente em apenas 1 caso (2,4%). Em outras séries, foi relatado com frequência variável, de 5 a 17% (SATYANARAYANA et al, 2011; WINTHROP et al, 2010; MOORE, 1993). Porém, o espessamento pleural ocorreu em 51,2%. A alta frequência de comprometimento da pleura poderia ser atribuída à história anterior de tuberculose pulmonar, presente em 93,2% dos pacientes.

As micobactérias do complexo *M. chelonae-M. abscessus* foram responsáveis por 40,9% dos casos de doença pulmonar em nossa série. Nas radiografias de tórax, cavitação esteve presente em 7 pacientes (41,2%). Os achados mais frequentes na TC tórax foram as bronquiectasias (92,9%), nódulos centrolobulares/árvore em brotamento (64,3%) e cavitações (57,1%) dos pacientes. A frequência de cavitações foi maior que a observada em outros estudos que relataram esse achado radiológico em 29,3 a 44% das TCAR (JARAND et al, 2011; LYU et al, 2011). A associação de bronquiectasias, nódulos e cavitações foram encontradas em 7 casos (50%).

Entre os pacientes portadores de doença pulmonar por MAC, cavitação foi vista em 6 radiografias (37,5%). Na análise das tomografias, estiveram presentes em 70% dos casos. Bronquiectasias e nódulos centrolobulares/árvore em brotamento foram encontrados em grande frequência, com 90% e 70% dos pacientes. A forma cavitária tem sido relatada como a forma de apresentação mais comum do MAC em vários estudos (WITTRAM; WEISBROD, 2002; CHRISTENSEN et al, 1980). Em outros, a forma nodular bronquiectásica é a mais

observada (SONG et al, 2008, CHUNG et al, 2005, HARTMAN, SWENSEN; WILLIAMS, 1993). A sobreposição das duas formas crônica cavitária e nodular bronquiectásica também é descrita (SATYANARAYANA et al, 2011, CHUNG et al, 2005). Em nossos pacientes, os achados de cavitação, bronquiectasias e nódulos centrolobulares em associação foram vistos em 70% dos casos, caracterizando as duas formas sobrepostas.

Atelectasias foram mais frequentemente encontrados nas radiografias de tórax de pacientes portadores de *M. massiliense*, em relação aos pacientes de *M. abscessus*. Não foram encontradas diferenças significantes entre os achados de TCAR de tórax. Dado também observado em outros estudos que analisaram TCAR de tórax (HARADA et al, 2012; KOH et al, 2011). Porém, Kim et al (2012), verificaram que bronquiectasias foram mais frequentes no grupo *M. abscessus* (73%) que no grupo *M. massiliense* (43%). Outros achados radiológicos como cavitação, lesão centrolobular, infiltrados e derrame pleural foram semelhantes entre os dois grupos.

6.4 Evolução do tratamento

Durante o período de acompanhamento total de 17 meses, 17,7% dos pacientes evoluíram à óbito. Andreják (2010), na Holanda, verificou uma taxa de mortalidade de 40% em 5 anos em pacientes portadores de MNT na forma pulmonar. Nos casos de MAC, Ito relatou mortalidade de 28% em 5 anos (ITO et al, 2012). Em pacientes portadores de doença pulmonar por *M. abscessus*, a taxa de mortalidade ficou em torno de 15% (JARAND et al, 2011; GRIFFITH; GIRARD; WALLACE, 1993).

Entre os casos de doença pulmonar por MAC, 60% dos pacientes apresentaram boa evolução, com negatificação do escarro. Esquemas contendo claritromicina apresentam taxa de conversão do escarro que variam de 57,7%, 71,1% e 92%, respectivamente (KOBASHI; MATSUSHIMA, 2003; TANAKA et al, 1999; WALLACE et al, 1996). Nesses estudos, taxas de conversão menores foram observadas em pacientes que receberam terapia prévia, cepas resistentes ou com resistência intermediária a claritromicina e doença extensa. Esquemas contendo azitromicina mostraram negatificação do escarro em 59% dos casos (GRIFFITH et al, 2001). Não há superioridade demonstrada de um macrolídeo no manejo da doença pulmonar por MAC. Aceita-se que os dois agentes possam ser utilizados nos esquemas de tratamento de MAC (GRIFFITH et al, 2007).

Dentro da nossa casuística, foram avaliados 5 casos de *M. abscessus*, com negatificação em 60% dos pacientes. Durante o período de observação, um paciente evoluiu à

óbito. Dois casos foram submetidos a ressecção pulmonar devido se tratar de doença localizada em LSE e predominantemente em LM. Evoluíram com negatificação do escarro. Os demais não foram encaminhados para cirurgia devido doença extensa e idade avançada. Indicações para a cirurgia em casos de MNT não são uniformemente estabelecidas, porém, segundo Griffith e Aksamit, incluem doença não responsiva à medicação, intolerância a medicação, extensa cavitação, sintomas não controlados, hemoptises recorrentes e destruição pulmonar (GRIFFITH; AKSAMIT, 2012). A cirurgia em pacientes portadores de doença pulmonar por *M. abscessus* apresenta melhor índice de cura quando comparado ao tratamento clínico (JARAND et al, 2011; JEON et al, 2009). No trabalho publicado por Jarand (2011) foi observado maior taxa de negatificação por pelo menos 1 ano entre os pacientes cirúrgicos (57%) que entre os pacientes que receberam tratamento clínico (28%).

Em relação ao tratamento clínico, Jarand et al (2011) avaliaram a evolução clínica de 29 pacientes portadores de doença pulmonar por *M. abscessus*. A negatificação das culturas ocorreu em 48% dos casos, persistência da positividade em 29%, positividade após negatificação inicial em 23% e 16% evoluíram á óbito. Jeon et al (2009) analisaram retrospectivamente 65 pacientes com *M. abscessus*. Ocorreu negatificação inicial do escarro em 72% dos pacientes. Porém, a taxa de recaída foi de 19%. Em 28% dos casos, as culturas continuaram positivas.

Nesses trabalhos, o *M. abscessus* não foi diferenciado dos outros membros do complexo *M. chelonae-M. abscessus: M. massiliense e M. bolletii*.

Nesta casuística, foram avaliados três pacientes com MNT por *M. massiliense*. Todos evoluíram com negatificação do escarro. Apesar dos membros do complexo *M. chelonae-M. abscessus* serem intimamente relacionados, trabalhos mais recentes tem demonstrado diferentes padrões de susceptibilidade e de resposta ao tratamento. Koh et al. (2011) compararam a evolução de pacientes com doença pulmonar por *M. abscessus* e *M. massiliense*. As espécies apresentaram diferenças em relação ao padrão de susceptibilidade, sendo a resistência ao imipenem maior no *M. massiliense* que no *M. abscessus* (67% versus 44%). Apesar da sensibilidade inicial à claritromicina de todas as cepas, a resistência induzida após exposição à claritromicina foi observada em todas as cepas de *M. abscessus* e em nenhuma cepa de *M. massiliense*. Esse fato se deve ao gene *erm* (erythromycin ribosomal methylase gene), presente em todos os isolados de *M. abscessus*. Também foram observadas menor taxa de conversão inicial do escarro (42% versus 97%) e maior taxa de recaída (40% versus 9%) no grupo do *M. abscessus* que no grupo de *M. massiliense* (KOH et al, 2011). Harada et al (2012) publicaram artigo sobre a evolução de tratamento das duas subespécies.

No grupo *M. massiliense*, a melhora radiológica ocorreu em 48% dos casos, enquanto no grupo *M. abscessus* em 29%. A taxa de recaída foi maior nos pacientes de *M. abscessus*, ocorrendo em 65% dos pacientes. Nos pacientes portadores de *M. massiliense*, a taxa de recaída foi de 30%.

Os genes *erm* são genes indutíveis que ocasionam resistência aos macrolídeos. A exposição do *M. abscessus* aos macrolídeos induz a ativação do gene *erm* que resulta no comprometimento da ligação entre os macrolídeos e o ribossomo, então, reduzindo a atividade antimicrobiana desse agente. Assim, cepas inicialmente sensíveis *in vitro* tornam-se resistente durante o tratamento, ocasionando uma má resposta *in vivo* (GRIFFITH; AKSAMIT, 2012; VAN INGHEEN, 2011). Outros mecanismos de resistência do *M. abscessus* incluem enzimas que inativam ou modificam antibióticos e bombas de efluxo de antibióticos (NESSAR et al. 2012).

Entre os pacientes que apresentaram má evolução, três apresentaram doença por MNT do complexo *M. chelonae-abscessus* (2 com positividade após negatificação e um com persistência da positividade). Esses pacientes vem sendo tratados com esquemas intermitentes de amicacina, claritromicina e imipenem, com melhora sintomática. Esta conduta pode ser utilizada para controlar os sintomas e reduzir a progressão da doença causada pelo *M. abscessus* (GRIFFITH et al. 2007). Novos esquemas terapêuticos são necessários para o tratamento da doença pulmonar por *M. abscessus*, visto que a falha terapêutica é frequentemente encontrada e não há regimes de tratamento que sejam confiáveis e previsíveis, mesmo baseado nos testes de sensibilidade. Antibióticos isolados e em combinação têm sido testados. Moxifloxacina apresentou atividade contra *M. abscessus* em 73% das cepas testadas (PARK, 2008). Choi et al (2012) também verificaram que a moxifloxacina apresenta isoladamente atividade *in vitro* contra o *M. abscessus*, com MIC que variou entre ≤ 0.25 to 2 $\mu\text{g/ml}$. Porém, em associação com a claritromicina, antagonismo foi observado em 65,4% das cepas testadas *in vitro*. Em modelo murino, antagonismo também ocorreu em 5 das 7 cepas de *M. abscessus*. Os autores concluíram que a adição de moxifloxacina à terapia com macrolídeos não apresenta benefícios para o tratamento do *M. abscessus*. A clofazimina apresentou boa atividade isoladamente em 99,1% das cepas testadas e em combinação com a amicacina. A adição de amicacina à clofazimina apresentou efeito sinérgico em cepas de *M. abscessus* (VAN INGHEEN, 2012; SHEN, 2010). No Brasil, a clofazimina encontra-se disponível apenas para o tratamento da hanseníase. Hwang et al (2013) avaliaram a tigeciclina isoladamente e em combinação com outras drogas. Com o uso da droga isolada, 85% das cepas de *M. abscessus* foram sensíveis. Em combinação com claritromicina, a tigeciclina

apresentou atividade sinérgica em 92,9% dos casos. Porém, em associação com a amicacina, a atividade sinérgica foi observada em menos de 25% e efeito antagônico em mais de 18% dos isolados. Portanto, a tigeciclina poderia ser uma alternativa em pacientes intolerantes às outras drogas parenterais como imipenem, amicacina e cefoxitina. Wallace et al (2001) encontraram que aproximadamente 50% das cepas de *M. abscessus* são sensíveis ou apresentam sensibilidade intermediária à linezolida. Devido ao alto custo da linezolida e da tigeciclina e indisponibilidade do TS, essas drogas não foram utilizadas no tratamento dos nossos pacientes.

A evolução foi desfavorável nos dois casos de *M. bolletii*. Estudos com pacientes com doença pulmonar por micobactérias do complexo *M. chelonae-M. abscessus* encontraram uma baixa frequência de *M. bolletii*, variando de 1 a 3% (HARADA et al, 2012; KOH et al, 2011). Adekambi et al (2006) demonstraram que o *M. bolletii* foi resistente a quinolona, tetraciclina, imipenem e claritromicina. Em relação à claritromicina, foi descrito como altamente resistente, com CIM>256 µg/ml (ADÉKAMBI et al, 2006). Porém, estudos adicionais relataram sensibilidade variável (LEÃO et al, 2009, KIM et al, 2008).

Um caso de *M. avium* apresentou persistência da positividade durante o período de acompanhamento. Devido à doença pulmonar extensa, não foi encaminhada à cirurgia.

Foram solicitados testes de sensibilidade para todos os pacientes que apresentaram má evolução do tratamento. Porém, devido à indisponibilidade do TS em nossa região, os testes são encaminhados ao laboratório nacional de referência Hélio Fraga, no estado do Rio de Janeiro, o que gera um longo período de espera. Até o momento, não obtivemos os resultados.

Apesar da má evolução do ponto de vista bacteriológico, nesse grupo de pacientes foi observada melhora clínica em 75% dos casos, possivelmente pelo tratamento das comorbidades e da redução da carga bacilar.

Uma maior extensão da doença foi encontrada entre os pacientes com má evolução, com comprometimento de 4,9 lobos pulmonares. Kobashi e Matsushima (2003) relataram que a taxa de conversão do escarro foi significativamente menor em pacientes com doença pulmonar avançada que em pacientes com doença unilateral. Mais recentemente, estudo analisou TC de tórax de pacientes com MAC pulmonar. Os pacientes com má resposta ao tratamento apresentaram doença mais extensa e cavitações mais frequentes que o grupo com boa resposta terapêutica (KUROISHI et al, 2008).

Apesar dos resultados encontrados, é necessário um seguimento desses pacientes por período mais prolongado para estabelecer o real percentual de sucesso da nossa abordagem terapêutica.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo sugere que a resposta ao tratamento realizado no hospital de referência tem sido bastante satisfatório quando comparado à literatura. Nossos resultados desfavoráveis foram com frequência associados ao complexo *M. chelonae-M. abscessus*. Este problema tem sido encontrado em outros países do mundo e novas opções terapêuticas estão sendo testadas. Porém, a maioria com resultados pouco satisfatórios. Há uma necessidade premente de novas pesquisas para melhorar o prognóstico desses pacientes.

Foi observado um aumento no número de casos de doença pulmonar por MNT a partir de 2010. Há necessidade de um acompanhamento mais prolongado da prevalência da doença pulmonar por MNT em nossa região, para estabelecer se está ocorrendo um real aumento do número de casos ou apenas um aumento no número de diagnósticos de casos já existentes em decorrência da normativa do Ministério da Saúde publicada em 2010.

É necessário maior conhecimento e maior aderência ao protocolo do Ministério da Saúde para evitar que os pacientes de MNT pulmonar tenham um diagnóstico tardio e já se apresentem com sintomas respiratórios mais graves e extenso comprometimento radiológico, como foi observado neste estudo.

As principais comorbidades associadas a MNT pulmonar foram tratamento prévio para tuberculose e presença de bronquiectasias.

Os dados demonstram que a doença pulmonar por MNT é mais frequentemente causada por *M. intracellulare* e *M. massiliense*.

Não foram observadas diferenças radiológicas entre as diversas espécies, exceto na análise das radiografias de tórax, onde encontramos atelectasias mais frequentemente no grupo *M. massiliense* que no grupo de *M. abscessus*.

A aplicabilidade deste estudo é a demonstração da eficácia observada no tratamento realizado no hospital de referência. Em nossa região, as formas pulmonares de MNT acometem principalmente pacientes com história prévia de tuberculose, situação bastante comum na prática diária. É necessária maior atenção às recomendações do Ministério da Saúde para que o diagnóstico dos pacientes com MNT seja mais precoce, já que o diagnóstico tardio implica em pior evolução do tratamento.

REFERÊNCIAS

- ADEKAMBI, T. et al. Amoebal Coculture of *Mycobacterium massiliense* sp. nov. from the Sputum of a Patient with Hemoptoic Pneumonia. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v.42, n. 12, p. 5493-5501, Dec. 2004.
- ADEKAMBI, T. et al. RpoB gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. . **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 56, n. 1, p. 133-43, Jan. 2006.
- AHN, C. H. et al. Chemotherapy for pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: efficacies of some individual drugs. **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 3, n. 5, p. 1028-1034, Sept./Oct. 1981.
- ANDRÉJAK, C. et al. Nontuberculous Pulmonary Mycobacteriosis in Denmark Incidence and Prognostic Factors. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 181, n. 5, p. 514-521, Mar. 2010
- BANKS, J. et al. Pulmonary infection with *Mycobacterium kansasii* in Wales, 1970-9: review of treatment and response. **Thorax**, London, v. 38, n. 4, p. 271-274, abr. 1983.
- BENSON, C. A. ; ELLNER, J. J. *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: advances in theory and practice. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 17, n. 1, p. 7-20, July 1993.
- BODMER, T; MILTNER, E; BERMUDEZ, LE. *Mycobacterium avium* resists exposure to the acidic conditions of the stomach. **FEMS Microbiology Letters**, Amsterdam, v. 182, n.1, p. 45-49, Jan. 2000.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. **Manual de Bacteriologia da Tuberculose**. 3. ed. Rio de Janeiro, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. Brasília : MS, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília : MS, 2010.
- BROOKS, G. F.; BUTEL J. S.; MORSE, E. A. **Microbiologia Médica**. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/mycobacteriumavium_t.htm>. Acesso em: 10 de outubro de 2012.
- CHAN, E. D. et al. Alpha-1-antitrypsin (AAT) anomalies are associated with lung disease due rapidly growing mycobacteria and AAT inhibits *Mycobacterium abscessus* infection of

macrophages. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Estocolmo, v. 39, n. 8, p. 690-696, 2007.

CHRISTENSEN, E. E. et al. Initial Roentgenographic Manifestations of Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis*, *M. Kansasi*, and *M. intracellularis* Infections. **Chest**, Chicago, v. 80, n. 2, p. 132-136, Aug. 1981.

CHOI, G. et al. Activities of moxifloxacin in combination with macrolides against clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 56, n. 7, p. 3549-3555, July 2012.

CHUNG, M. J. et al. Thin-Section CT Findings of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases: Comparison Between *Mycobacterium avium-intracellulare* Complex and *Mycobacterium abscessus* infection. **Journal of Korean Medical Science**, Seul, v. 20, n. 5, p. 777-783, Oct. 2005.

COSTA, A. R. F. et al. Molecular identification of rapidly growing mycobacteria isolates from pulmonary specimens of patients in the State of Pará, Amazon region, Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 65, n. 4, p. 358-364, Dec. 2009.

_____. **Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infections in the State of Para, an Endemic Region for Tuberculosis in North of Brazil**. Intech. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/pulmonary-infection/pulmonary-nontuberculous-mycobacterial-infections-in-the-state-of-para-an-endemic-region-for-tubercu>>. Acesso em 20 de maio de 2013.

_____. Occurrence of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in an endemic area of tuberculosis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, São Francisco, v. 18, n.7, July 2013.

DE GROOTE, M. A. et al. Relationships between Mycobacterium Isolates from Patients with Pulmonary Mycobacterial Infection and Potting Soils. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, v. 72, n. 12, p. 7602-7606, Dec. 2006.

EUZÉBY, J. P. M. **List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature - Genus Mycobacterium**. 2013. Disponível em: <http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>. Acesso em 31 de maio de 2013.

FAIRCHOK, M. P.; ROUSE, J. H.; MORRIS, S. L. Age-Dependent Humoral Responses of Children to Mycobacterial Antigens. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, v. 2, n. 4, p. 443-447, July 1995.

FALKINHAM III, J. O. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 107, n. 2, p. 356-367, Aug. 2009.

_____. Nontuberculous Mycobacteria from Household Plumbing of Patients with Nontuberculous Mycobacteria Disease. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 17, n.3, p. 419-424, Mar. 2011.

FUJITA, J. et al. Pathological and radiological changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium intracellulare* complex disease. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 13, n. 3, p. 535-540, Mar, 1999.

GRIFFITH, D.E.; GIRARD W. M.; WALLACE R. J. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 147, n. 5, p. 1271-1278, May, 1993.

GRIFFITH, D.E. et al. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 32, n.11, p. 1547-1553, June 2001.

_____. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 175, n. 4, p. 367-416, Feb. 2007.

GRIFFITH, D.E. Emergence of Nontuberculous Mycobacteria as Pathogens in Cystic Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 167, n. 6, p. 810-812, Mar. 2003.

GRIFFITH, D.E.; AKSAMIT T. R. Therapy of refractory non tuberculous mycobacterial lung disease. **Current Opinion in Infectious Diseases**, London, v. 25, n. 2, p. 218-227, abr. 2012.

HANAK , V. et al. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. **Respiratory Medicine**, London, v. 100, n. 4, p. 610-615, Apr. 2006.

HANAK, V.; GOLBIN J. M. ; RYU J. H.. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 82, n. 7, p. 812-816, July 2007.

HARADA, T. et al. Clinical and Microbiological Differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* Lung Diseases. **Journal of clinical Microbiology**, Washington, v. 50, n.11, p. 3556-3561, Nov. 2012.

HARTMAN, T. E.; SWENSEN S. J.; WILLIAMS D. E. *Mycobacterium avium-intracellulare* complex: evaluation with CT. **Radiology**, Easton, v. 187, n. 1, p. 23-26, Apr. 1993.

HERNÁNDEZ-GARDUÑO, E.; RODRIGUES, M.; ELWOOD, R. K. The incidence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in British Columbia, Canada. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 13, n. 9, p.1086-1093, Sept. 2009.

HETT, Erik C.; RUBIN, Eric J. Bacterial growth and cell division: a mycobacterial perspective. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, Washington, v. 72, n. 1, p. 126-156, Mar. 2008.

HUANG, C. et al. Synergistic activities of tigecycline with clarithromycin or amikacin against rapidly growing mycobacteria in Taiwan. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 41, n. 3, p. 218-223, Mar. 2013.

IIVANAINEN, E. K. et al. Mycobacteria in boreal coniferous forest soils. **FEMS Microbiology Ecology**, Amsterdam, v. 23, p. 325-332, May 1997.

ITO Y. et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 16, n. 3, p. 408-414, Jan. 2012.

JARAND, J. et al. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. **Clinical Infectious Disease**, Chicago, v. 52, n. 5, p. 565-571, Mar. 2011.

JEON, K. et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease. A retrospective analysis of 65 Patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 180, n. 9, p. 896-902, Nov. 2009.

KIM, B.J. et al. Identification of mycobacterial species by comparative sequence analysis of the RNA polymerase gene (rpoB). **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 37, n. 6, p. 1714-1720, June 1999.

KIM, H. S. et al. Serial CT Findings of *Mycobacterium massiliense* pulmonary disease compared with *Mycobacterium abscessus* disease after treatment with antibiotic therapy. **Radiology**, Easton, v. 263, n. 1, p. 260-270, Apr. 2012.

KIM, H. Y. et al. Outbreak of *Mycobacterium massiliense* infection associated with intramuscular injections. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 45, n. 9, p. 3127-3130, Sept. 2007.

_____. Proportions of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* strains among Korean *Mycobacterium chelonae-Mycobacterium abscessus* group isolates. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 46, n. 10, p. 3384-3390, Oct. 2008.

KOBASHI, Y.; MATSUSHIMA, T. The effect of combined therapy according to the guidelines for the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. **Internal Medicine**, Tokyo, v. 42, n. 8, p. 670-675, Aug. 2003.

KOH, W. J. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux mycobacterial in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. **Chest**, Chicago, v. 131, n. 6, p. 1825-1830, June 2007.

_____. Mycobacterial lung disease in patients with nontuberculous prevalence of gastroesophageal reflux. **Chest**, Chicago, v. 131, n. 6, p. 1825-1830, June 2007.

_____. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 183, n. 3, p. 405-411, Feb. 2011.

KUROISHI, S. et al. Mycobacterium avium complex disease: prognostic implication of high-resolution computed tomography findings. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 32, n. 1, p. 147-152, July 2008.

LAI, C. C. et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 16, n. 2, p. 294-296, Feb. 2010.

LEÃO, S. C. et al. Characterization of Mycobacteria from a major Brazilian outbreak suggests that revision of the taxonomic status of members of the *Mycobacterium chelonae*-*M. abscessus* group is needed. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 47, n. 9, p. 2691-2698, Sept. 2009.

_____. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *Mycobacterium abscessus*. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Reading, v. 61, n. 9, p. 2311-2313, Sept, 2011.

_____. Epidemic of surgical-site infections by a single clone of rapidly growing mycobacteria in Brazil. **Future Microbiology**, London, v. 5, n. 6, p. 971-980, June 2010.

LYU, J. et al. Outcomes in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease treated with long-term injectable drugs. **Respiratory Medicine**, London, v. 105, n. 5, p. 781-787, May 2011.

MARTINEZ, S.; MCADAMS H. P.; BATCHU C. S. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. **American Journal of Radiology**, Springfield, v. 189, n. 1, p. 177-186, July 2007.

MARTINO, A. Mycobacteria and innate cells: critical encounter for immunogenicity. **Journal of Biosciences**, Nova Déli, v. 33, n. 1, p. 137-144, Mar. 2008.

MATOS, E. D. et al. Nontuberculosis mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Bahia: Clinical Epidemiological Aspects. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 4, p. 296-304, Aug. 2004.

MCNABB, A. et al. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (*hsp65*) for routine identification of *Mycobacterium* species isolated from clinical sources. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 42, n. 7, p. 3000-3011, July 2004.

MELLO, K.G. et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 19, n. 3, p. 393-399, Mar. 2013.

MIDDLETON, A. M., et al. The role of *Mycobacterium avium* complex fibronectin attachment protein in adherence to the human respiratory mucosa. **Molecular Microbiology**, Oxford, v. 38, n. 2, p. 381-391, Oct. 2000.

MILLER JR, W. T. et al. Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. **Radiology**, Easton, v. 191, n. 2, p. 343-350, May 1994.

MINGO, E.; MINGO, S. , DIAZ, J. R. La intradermo-reacción con sensitinas en población paraguaya no becegezada. **Boletín del Instituto de Medicina Regional**, Corrientes, v. 15. n. 16, p. 27-29, 1993.

MINGO, E.; MINGO, S.; TORRES A. C. La intradermo-reacción con sensitinas en población paraguaya. **Boletín del Instituto de Medicina Regional**, Corrientes, v. 15, n. 16, 1993.

MOORE, E. H. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. **Radiology**, Easton, v.187, n. 3, p. 777-782, June 1993.

NESSAR, R. et al. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 67, n. 4, p. 810-818, Apr. 2012.

NORTON, C. D.; LECHEVALIER, M. W.; FALKINHAM III, J. O. Survival of *Mycobacterium avium* in a model distribution system. **Water Research**, Oxford, v. 38, n. 6, p. 1457-1466, Mar. 2004.

OLIVIER, K. N. et al. Nontuberculous mycobacteria I: Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 167, n. 6, p. 828-834, Mar. 2003.

_____. Nontuberculous Mycobacteria II: Nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 167, n. 6, p. 835-840, Mar. 2003.

PARK, H. K. Clinical characteristics and treatment outcomes of *Mycobacterium kansasii* lung disease in Korea. **Yonsei Medical Journal**, Seoul, v. 51, n. 4, p. 552-556, July 2010.

PARK, S. et al. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium abscessus* in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v. 23, n. 1, p. 49-52, Feb. 2008.

PEZZIA, W. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin. **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 3, n. 5, p. 1035-1039, Sept./Oct. 1981.

PREVOTS, D. R. et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 182, n. 7, p. 970-976, Oct. 2010.

REED, C. et al. Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* complex. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 164, n. 1, p. 32-40, July 2006.

REICH, J. M.; JOHNSON, R. E. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Incidence, presentation, and response to therapy in a community setting. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 143, n. 6, p. 1381-1385, June 1991.

_____. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1605-1609, June 1992.

RESTREPO, A. V. et al. Pesquisa de micobactérias ambientais em água de torneira, luvas e soluções utilizadas em procedimentos cirúrgicos no Hospital Universitário Getúlio Vargas - Manaus/AM. **Acta Amazônica**, Manaus, v. 39, n. 4, p. 889-900, 2009.

RINQUET, H. et al. hsp65 sequencing for identification of rapidly growing mycobacteria. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 37, n. 3, p. 852-857, Mar. 1999.

RUBIN, B. K. Did Lady Windermere have cystic fibrosis?. **Chest**, Chicago, v. 130, n. 4, p. 937-938, Oct. 2006.

RUNYON, E. H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. **Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 43, n. 1, p. 273-290, Jan. 1959.

SATYANARAYANA, G. et al. Mycobacterial infections in a large Virginia hospital, 2001-2009. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 11, May 2011.

SÃO PAULO. Secretaria Estadual de Saúde. **Recomendações para o diagnóstico e tratamento das micobacterioses não tuberculosas no Estado de São Paulo**. 2005. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/>>. Acesso em: 24 de setembro de 2012.

SEXTON, P.; HARRISON C.A. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 31, n. 6, p. 1322-1333, June 2008.

SHEN, G. et al. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 35, n. 4, p. 400-404, Apr. 2010.

SHITRIT, D. et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome. **Chest**, v. 129, n. 3, p. 771-776, Mar. 2006.

SONG, J.W. et al. High-resolution CT findings of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease: correlation with pulmonary function test results. **American Journal of Radiology**, Springfield, v. 191, n. 4, p. 160-166, Oct. 2008.

SPRINGER, B. et al. Two laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: Molecular versus phenotypic methods. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 34, n. 2, p. 296-303, Fev. 1996.

TANAKA, E. et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. **American Journal of Critical Care and Respiratory Medicine**, New York, v. 160, n. 3, p. 866-872, Sept. 1999.

THOMSON, R.M.; ARMSTRONG, J. G.; LOOKE, D.F. Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. **Chest**, v. 131, n. 4, p. 1166-1172, Apr. 2007.

THOMSON, R.M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n.10, p. 1576-1583, Oct. 2010.

TORTOLI, E. The new mycobacteria: an update. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 48, n. 2, p. 159-178, Nov. 2006.

UEKI, S.Y.M. et al. Micobactérias não tuberculosas: diversidade das espécies no estado de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 1, p. 1-8, fev. 2005.

VERMA, G. et al. Hot tub lung mimicking classic acute and chronic hypersensitivity pneumonitis: two case reports. **Canadian Respiratory Journal**, Oakville, v. 14, n. 6, p. 354-356, Sept. 2007.

VAN INGEN, J. et al. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Amsterdam, v. 56, n.12, p. 6324-6327, Dec. 2012.

_____. Strategies to improve outcome of drug treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 52, n. 10, p. 1281-1282, May 2011.

VON REYN, C. F. et al. Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 5, n.12, p. 1122-1128, Dec. 2001.

_____. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 31, n.12, p. 3227-3230, Dec. 1993.

WALLACE JR, R.J. et al. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 45, n. 3, p. 764-767, Mar. 2001.

_____. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. **American Journal of Critical Care and Respiratory Medicine**, New York, v. 153, n. 6, p. 1766-1772, June 1996.

WINTHROP, K.L. et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 182, n. 7, p. 977-982, Oct. 2010.

WITTRAM, C.; WEISBROD, G.L. *Mycobacterium avium* complex lung disease in immunocompetent patients: radiographyóCT correlation. **The British Journal of Radiology**, v. 75, n. 892, p. 340-344, Apr. 2002.

ZAMARIOLI, L. A. et al. Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista (SP). **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 34, n. 8, p. 590-594, ago. 2008.