

Artigo

Importância das micobacterioses nas supurações broncopulmonares crônicas Importance of mycobacteria in chronic pulmonary suppurations

Margareth Dalcolmo¹

Resumo

As micobactérias não tuberculosas são patógenos que podem levar a supurações crônicas tanto em pulmões quanto em tecidos moles, embora o aparelho respiratório seja a porta de entrada mais comum. Contaminam com mais frequência pulmões com doenças estruturais como DPOC e bronquiectasias. Podem apenas colonizar pacientes sintomáticos respiratórios com condições de risco, sendo necessário estabelecer critérios para o diagnóstico definitivo da doença, para fins de tratamento.

Descritores: micobactérias não tuberculosas; supurações pulmonares; bronquiectasias.

Summary

Non tuberculous mycobacteria are pathogens that can lead to chronic suppuration both lungs as soft tissue, although the respiratory tract is the most common entrance port. Contaminated with more frequency with structural lung diseases such as COPD and bronchiectasis. Can only colonize respiratory symptomatic patients with risk condition, being necessary to establish criteria for definitive diagnosis of the disease, for treatment.

Key words: Non tuberculous mycobacteria; pulmonar suppurations; bronchiectasis

1 - Pneumologista da Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ - Professora Adjunta da Pós Graduação da PUC -RJ

Endereço para correspondência: Centro de Referencia Hélio Fraga - Estrada de Curicica 2000 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro CEP 22780-
Tel: 24486846

Email: margarethdalcolmo@ensp.fiocruz.br

Introdução

As micobactérias não tuberculosas ou atípicas são microrganismos conhecidos desde o final do século XIX, na década seguinte à descoberta do *M. tuberculosis* por Robert Koch. Suas características morfológicas foram descritas na metade do século passado, em classificação proposta por Ernest Runyon, o autor original que as descobriu. Deve-se a ele a designação "micobactérias atípicas", que, apesar de prevalecer até os nossos dias, se seguiu de várias outras como: a sigla inglesa "MOTT" (*mycobacteria other than tuberculosis*), hoje adotada na literatura internacional - ou não tuberculosas.^{1,2} Tiveram sua magnitude reconhecida e assumiram grande importância clínica após a pandemia do vírus HIV da imunodeficiência humana, pela sua relação oportunista com o estágio de imunodepressão causada pela aids. Nesse artigo se adota a denominação micobacterioses não tuberculosas (MNT).

São comumente encontradas no ambiente, no solo, na água, e em aerossóis, todas podendo ser fonte de infecção para o homem; são patogênicas ou não, dependendo da espécie, e podem ser de crescimento lento ou rápido, de acordo com o número de dias em que são detectadas em culturas de laboratório.³

As MNT tiveram sua denominação original ligada à sua origem, a saber: bovina, aviária, reptiliana, saprofítica, ambiental, e outras. Não foram consideradas, a princípio, patogênicas para o homem, apesar de relatos esporádicos de doenças nas quais se isolou micobactérias distintas do bacilo da tuberculose, em 1885, a partir da descrição do bacilo *smegmatis*.⁴ Esses relatos se multiplicaram ao longo da primeira metade deste século, até a descrição do *Mycobacterium ulcerans* por Mac Callum, em 1948, quando se reconheceu sua potencial patogenicidade. Runyon, que criou a classificação até hoje aceita, se baseou nas características morfotintórias e no tempo de crescimento em cultura para separar as micobactérias em grupos. Demonstrou que o maior grupo no gênero *mycobacterium* é o de crescimento rápido, porém as mais patogênicas para o homem estão entre as de crescimento lento ou patogênicas estritas, como o *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. leprae* e o *M. avium intracellulare* (MAC). Esta última tem especial relevância entre pacientes com aids e doenças pulmonares crônicas, como enfisema pulmonar e bronquite crônica.

Espécimes descritas nas últimas duas décadas, como *M. abscessus* e suas subespécies, *M. massiliense* e *M. boletii*, tem apresentado alta morbidade e revelado alta patogenicidade tanto em pulmões, causando supurações crônicas, quanto em tecidos moles, a partir de procedimentos cirúrgicos.^{5,6}

Apesar de ser o aparelho respiratório a porta de

entrada mais comum, com manifestações pulmonares sendo as mais prevalentes dentre as doenças causadas por essas espécies, surtos de infecções em tecidos moles tem surgido as duas últimas décadas, inclusive no Brasil, a maioria originada de procedimentos cirúrgicos a partir de contaminação de instrumental.⁷

Epidemiologia

Podem ser consideradas doenças emergentes, e seu padrão epidemiológico, em geral, revela tendência de crescimento inversamente proporcional à tuberculose, como se verifica nos Estados Unidos e Canadá, de acordo com séries históricas publicadas, ou seja, quando se observa diminuição na incidência e prevalência da tuberculose, aumenta o número de casos de MNT.^{8,9} No Brasil, como não são de notificação compulsória, e muitas vezes o diagnóstico certo não se faz, pode-se inferir, a partir da experiência e relatos isolados de serviços de referência que as MNT apresentem perspectiva de aumento. Essa inferência se fortalece, com a implementação do método rápido molecular para detecção do *M. tuberculosis* e resistência à rifampicina, tuberculose no país, a partir do qual o diagnóstico diferencial deverá se fazer mais precocemente em pacientes com sintomas respiratórios e suspeita de micobacterioses.

Pacientes com lesões pré-existentes, como sequelas de tuberculose, ou doença estrutural do pulmão, são mais suscetíveis de desenvolver doença por contaminação de cepas patogênicas de MNT. Outros fatores de risco ou condições subjacentes são: DPOC, bronquiectasias, fibrose intersticial, cardiopatias, pneumopatias ocupacionais, como silicose e asbestose, gastectomia, acalasia, doenças auto imunes, com uso de inibidores de TNF, fibrose cística, e refluxo gastro esofágico, estes últimos cada vez mais prevalentes nas descrições de casuísticas de MNT.^{10,11,12,13}

Numa casuística de um centro de referência para essas doenças, no Brasil, se encontrou, entre casos 174 casos confirmados de MNT pulmonar, de acordo com a definição da ATS, uma frequência de 62% de pacientes do sexo masculino, média de idade de 55 anos, 58% com tratamento prévio para tuberculose, e entre os aspectos radiológicos, doença cavitária em 67,8% e fibronodular em 32,2%. Entre as chamadas condições subjacentes ou fatores de risco, predominaram bronquiectasias e DPOC, em ambos os padrões, de enfisema e bronquite crônica.¹⁴

Diagnóstico de patogenicidade

Não raro pacientes portadores de uma das condições acima descritas, e sintomáticos respiratórios com tosse e secreção, apresentam cultura positiva para mi-

cobactéria, caracterizando colonização, e não doença. É consenso que, para se estabelecer o diagnóstico definitivo de micobacteriose não tuberculosa (MNT), para fins de tratamento, é necessário pelo menos um dos seguintes achados:

1. Isolamento de MBNT em espécimes ditos nobres, como de autópsia ou de biópsia de pulmão ou trans-broncoscópica;
2. Histologia demonstrando granuloma em tecido

e/ou a presença de BAAR, associado a cultura positiva para MBNT em espécime respiratório;

3. Pelo menos três culturas de secreções respiratórias demonstrando crescimento consistente da mesma MBNT.^{11,15}

São também utilizados os critérios de *Davidson*¹⁶, que classificam, de maneira precisa e prática, os fatores que, isolados ou somados, levam ao diagnóstico definitivo (Quadro 1).

Quadro 1 - Variáveis para Definição Diagnóstica de Micobacterioses

Definitivas

Identificação de micobactéria em espécime dito estéril, como líquido, sangue, medula óssea, linfonodos. Histologia em biópsia de tecido compatível com granulomatose associada a isolamento de MBNT em cultura

Fortes

Síndrome clínica compatível com MBNT associada a vários isolamentos de MBNT em espécime não estéril (secreções pulmonares) sem outro patógeno isolado. Quanto maior o número de culturas e o tempo de observação maior a probabilidade diagnóstica.

Progressão da doença durante quimioterapia anti-TB, com baciloscopia + e cultura + para MBNT MBNT isolada de fezes em pacientes com AIDS associado à cultura positiva para MBNT.

Intermediárias

MBNT isolada apenas de uma cultura de escarro.

MBNT persistentemente isolada de escarro em paciente com condições patológicas pulmonares subjacentes

Baciloscopia persistentemente positiva em paciente com AIDS com cultura negativa

Condições pulmonares subjacentes como DPOC, bronquites, enfisema, fibroses, isoladamente

Fracas

PPD negativo.

Isolamento único de MBNT de cultura de secreção pulmonar

Infecção pelo HIV

Modificado de Davidson PT: Diagnosis and Management of Disease due to *M. avium* Complex and *M. kansasii*.

A *American Thoracic Society* (ATS) recomenda critérios diagnósticos para MBNT de localização pulmonar, que levam em conta também a apresentação radiológica — pulmonar cavitária, pulmonar não-cavitária e pulmonar cavitária ou não. Nas três formas de apresentação, o diagnóstico é definido por baciloscopia positiva com crescimento de MBNT em pelo menos duas culturas, afastadas outras causas, especialmente a tuberculose, e/ou histopatologia demonstrando granuloma, com isolamento de MBNT em cultura.¹¹

As três apresentações mais frequentemente associadas às MBNT são as formas pulmonares, as linfadenites e as doenças disseminadas.

As formas pulmonares isoladas são pouco comuns em pacientes com infecção pelo HIV. Os sintomas respiratórios, quando presentes, podem incluir tosse produtiva, hemoptóicos e dispnéia. As principais apresentações radiológicas incluem:

- formas cavitárias ou destrutivas, com infiltrados fibronodulares;
- consolidações homogêneas simulando pneumonia bacteriana;
- formas multinodulares com bronquiectasias.

Patogenia

As micobactérias, em especial o *M. avium* invadem as células mucosas do epitélio brônquico e através do mecanismo de translocação alcançam os macrófagos. Os mecanismos de defesa estão primariamente relacionados aos linfócitos CD4+ e às células *killer*. Sabe-se que os macrófagos ativados podem inibir ou neutralizar as bactérias intracelulares por mecanismos que não estão totalmente esclarecidos. O *M. avium*, porém, pode invadir macrófagos não ativados e deprimir sua atividade através do estímulo à liberação de fator transformador de crescimento beta tipo I (TGF beta-1) e de interleucina 10. Nesse aspecto a infecção pelo HIV parece ser mutuamente benéfica por ambos os mecanismos estarem mais acelerados.¹⁷

Outras espécies, como *M. kansasii*, ou *M. fortuitum*, podem produzir padrão de pneumonia, abscessos de pulmão e empiema, em pessoas portadoras de condições predisponentes.¹⁷

Estudos tem demonstrado micobacterioses por *M. abscessus* e por *M. avium* em pacientes com fibrose cística, inclusive transplantados de pulmão por essa razão.

Relato recente publicado por pesquisadores em *Seattle*, demonstra pela primeira vez, a partir de surto ocorrido num grupo de pacientes com fibrose cística em um centro de referência, a possibilidade de transmissão da doença a partir de caso índice com alta carga de micobactéria no escarro que teria contaminado o ambiente, possibilitando a transmissão pessoa a pessoa do patógeno, conforme verificado pelas análises genéticas desse grupo por análise da reação da cadeia de polimerase (PCR) desses pacientes.^{18,19,20,21,22, 23,28}

Micobactérias de crescimento rápido

Com os surtos e pseudo-surtos de doença causada por micobactérias de crescimento rápido, patogênicas, publicados nas duas últimas décadas, inclusive no Brasil, pode-se considerar que, a depender das condições de controle de infecção hospitalar e de preparo e manuseio de instrumental cirúrgico e fibras óticas, terem sido submetidos a qualquer procedimento invasivo, com utilização desses materiais, é considerado um fator de risco, na presença de lesões suspeitas. A presença de biofilme em materiais canulados foi considerada determinante na etiopatogenia, levando à revisão de métodos de descontaminação e esterilização.^{24,25,26,27}

A partir da epidemia ocorrida no Brasil na década passada, com notificação de mais de 1200 casos, passou-se a considerar caso suspeito de micobacteriose de crescimento rápido "Paciente que realizou qualquer vídeo-cirurgia, implantes de prótese de silicone e lipoaspiração, e outros procedimentos estéticos, que apresentou infecção no pós operatório, sem resposta terapêutica aos antimicrobianos utilizados para germes comuns".²⁸ Foram estabelecidos também os critérios diagnósticos bacteriológicos e histopatológicos, a partir da ressecção das lesões, observadas ao exame clínico e/ou através dos métodos de imagem. Os esquemas de tratamento para todos os casos diagnosticados, se fazem com uso de poliquimioterapia com Claritromicina, Amicacina, e outros fármacos, por seis meses de duração, pelo menos.

Ao contrário das micobacterioses pulmonares que não são de notificação compulsória, todos os casos de tecidos moles, devem ser notificados à ANVISA, a partir da instituição de saúde onde tenham ocorrido. Não há relatos de que casos de infecções por micobactérias de crescimento rápido em tecidos moles tenha se disseminado para os pulmões, até o momento.

Tratamento

O princípio básico no tratamento das MNT obedece à mesma lógica da tuberculose, ou seja, usar no mínimo dois fármacos bactericidas aos quais o patógeno seja

sensível, em testes de sensibilidade com determinação de concentração inibitória mínima (MIC), preferencialmente que não tenham sido usados, objetivando prevenir o surgimento de resistência, e por tempo longo de tratamento, isto é, em qualquer circunstância nunca inferior a doze meses.^{6,11,14,27}

Não há regime terapêutico validado em estudos controlados e tampouco critério de cura para esse grupo de doenças. Os protocolos recomendados em serviços de referência, tomam por base a patogenia e microbiologia desses patógenos, ou seja, tratar com regimes de longa duração, visando a redução da carga bacteriana, redução dos sintomas e da bacteremia, e melhora clínica e qualidade de vida do paciente. A maior parte dos esquemas associa a claritromicina, um aminoglicosídeo, via de regra a amicacina, ou a capreomicina, e em casos mais graves, tigeciclina, cefoxitina, imipenem ou a linezolida, que podem ser usados, com rigoroso controle clínico, tendo em vista a frequência e gravidade de efeitos adversos a eles relacionados. A rifabutina, um derivado da ansamicina como a rifampicina, pode igualmente ser usada compondo o núcleo bactericida dos esquemas, desde que apresente sensibilidade comprovada em teste. O uso de quinolonas respiratórias está restrito aos casos de sensibilidade comprovada por MIC.

No controle bacteriológico, a expectativa nas MNT difere também da tuberculose, ou seja, a despeito do tratamento regular a conversão é lenta e não consistente, podendo não ocorrer em 10% a 20% dos casos, bem como recidivar na mesma proporção. No paciente com severa imunodeficiência pode ocorrer recrudescimento de bacteremia, caracterizando um quadro transiente, sem necessidade de modificação do esquema terapêutico.

A ressecção cirúrgica, preferencialmente parcial de pulmão, em casos de supurações ou áreas de bronquiectasias localizadas, conforme determinado pela tomografia computadorizada, pode ser considerada como adjuvante ao tratamento medicamentoso, estando sua indicação baseada em criteriosa avaliação clínica, funcional respiratória e prognóstico do paciente.

Referências

1. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clinics North America* 43: 273-90, 1959.
2. Kamat SR, Rossiter CE, Gilson JCA. A retrospective clinical study of pulmonary disease due to "anonymous mycobacteria" in Wales. *Thorax* 16:297-299, 1961.
3. Falkinham JO III. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 23: 529-51, 2002.
4. Falkinham JO III. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 9: 177-215, 1996.
5. Ministério da Saúde. Nota Técnica No. 02/DEVEP/SVS/MS, de 04 de abril de 2007. Página web www.saude.gov.br
6. ANVISA - Nota Técnica. Infecções por Micobactérias de Crescimento Rápido –MCR: Fluxo de Notificações, Diagnóstico Clínico, Diagnóstico Microbiológico e Tratamento. Abril 2009.
7. Viana-Niero C, Lima KVB, Lopes ML, Rabello MCS, Marsola LR, Brilhante VCR, Durham AM, Leão SC. Molecular characterization of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* in isolates collected from outbreaks of infections after laparoscopic surgeries and cosmetic procedures. *J Clin Microbiol* 46(3): 850-5, 2008.
8. McGrath EE, Anderson PB. Increased prevalence of nontuberculous mycobacteria infection. *Lancet* 370: 28, 2007.
9. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Clin Chest Med* 23: 623-32, 2002.
10. Adékambi T, Reynaud-Gaubert M, Greub G, Gevaudan M, La Scola B, Raoult D, Drancourt M. Amoebal coculture of *Mycobacterium massiliense* sp.nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J Clin Microbiol* 42(12): 5493-5501, 2004.
11. American Thoracic Society. ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175(4): 367-416, 2007.
12. Dalcolmo MP, Kissman G, Santos G, Borga L. Non tuberculous mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Rio de Janeiro, Brazil: clinical and epidemiological aspects. *Am Rev Resp Crit Care Med* 175:A678, 2007.
13. Koh WJ, Lee JH, Kwon YS, Lee KS, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 131(6):1825-30, 2007.
14. Mello KG, Mello FQ, Borga L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, Holland SM, Prevots R, Dalcolmo MP. Clinical and Therapeutic Features of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Rio de Janeiro, Brazil, 1993-2011. *Emerging Inf Diseases* 19(3):135-8, 2013.
15. McGrath EE, McCabe J, Anderson PB. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary nontuberculous mycobacteria infection. *Int J Clin Pract* 62(12):1947-55, 2008.
16. Davidson PT. The diagnosis and management of disease caused by *M. Avium* complex and other mycobacteria. *Clin Chest Med* 10: 431-3, 1989.
17. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L. Respiratory diseases trends in the pulmonary complications of HIV Infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 155 :72-8, 1997.
18. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Bottger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 31: 175-78, 1993.
19. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Aviram M, Rivlin J, Picard E, Lavy A, Yahav Y. Multicenter cross-sectional study of non-tuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerging Infect Dis* 14(3):88-94, 2008.
20. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, Cangelosi GA, Olivier KN, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Respiratory Outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Resp Crit Care Med* 185: 231-2, 2012.
21. Marques CDL, Duarte ALB, Souza F, Carvalho EMF, Gomes YM. Abordagem diagnóstica da tuberculose latente na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 47(6):10-14, 2007.
22. Watkin SW, Bucknall RC, Nisar M, Agnew RA. Atypical Mycobacterial Infection of the lung in rheumatoid arthritis. *Annals Rheum Dis.* 48: 336-8, 1989.
23. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Faiz AR, Lee J, Zhang Y, Brown Elliot B, Handler A, Wilson RW, Schechter M, Edwards LJ, Chakraborti S, Knowles M for the Non tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis study group. *Am J Resp Crit Care Med* 167(6): 828-34, 2003.
24. Schulze-Röbbecke R, Janning B, Fischeder R. Occurrence of mycobacteria in biofilm samples. *Int J Tub Lung Dis* 73: 141-44, 1992.
25. Duarte RS, Lourenço MC, Fonseca LS, Leão SC, Pitombo MB, Lupi O, Chebabo A, Marques EA, Teixeira LM, Dalcolmo MP, SG Senna, Sampaio JLM. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. *J Clin Microbiol* 47(7):2149-55, 2009.
26. Leão SC, Viana-Niero C, Matsumoto C, Lima KV, Lopes ML, Palaci M, Hadad DJ, Duarte RS, Lourenço MC, Kipnis A, Neves ZC, Gabardo BMA, Ribeiro MO, Baethgen LF, Chimara E, Assis DB, Madalosso G, Chimara E, Dalcolmo MP. Epidemic of surgical-site infections by a single clone of rapidly-growing mycobacteria in Brazil. *Future Microbiol* 5(6):971-8-, 2010.
27. Dalcolmo MP. Epidemia de micobacterioses não tuberculosas de crescimento rápido (MNTB) no estado do Rio de Janeiro. Sociedade de Cirurgia Videoendoscópica do Estado do Rio de Janeiro. Boletim SOBRACIL, Março/Abril 2007.
28. Kim H, Hook Y, Yun Y, Park CJ, Lee NY, Shim TS, Kim B, Kook Y. Proportions of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* strains among Korean *Mycobacterium chelonae-abscessus* group isolates. *J Clin Microbiol* 46 (10): 3384-90, 2008.