

INFECCÕES POR MICOBACTÉRIAS ATÍPICAS

RUI SARMENTO E CASTRO, OLGA VASCONCELOS, ANA ABOIM HORTA, FILOMENA RODRIGUES,
M. FERNANDA PEREIRA, A. ROCHA-MARQUES

Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de Joaquim Urbano.
Departamento de Tuberculose. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Porto.

RESUMO

O isolamento de micobactérias atípicas foi considerado durante muitos anos como resultado de contaminação ou de colonização transitória. A capacidade patogénica para o homem destas micobactérias foi apenas reconhecida após 1950. Elas eram raras e causavam doença, quase exclusivamente, em indivíduos com patologia pulmonar subjacente. A prevalência da doença causada por micobactérias não tuberculosas teve um grande aumento com o advento da pandemia de SIDA. A infecção disseminada causada por micobactérias do complexo *avium-intracellulare* ou por outras micobactérias atípicas é uma complicação muito frequente nos doentes com SIDA. Os autores descrevem as características epidemiológicas e clínicas das micobactérias atípicas dando destaque particular às do grupo *MAC* e fazem considerações acerca do diagnóstico, da profilaxia e da terapêutica destas doenças. Finalmente, apresentam a sua própria experiência clínica.

SUMMARY

Atypical Mycobacteria Infections

The isolation of nontuberculous mycobacteria was considered for many years as a result of contamination or transient colonization. The role of these bacteria in human disease was recognized only after 1950. They were present almost exclusively in patients with underlying pulmonary pathology and were rare. The prevalence of disease caused by nontuberculous mycobacteria was dramatically increased with the AIDS epidemic. Disseminated infection with *MAC* and other atypical mycobacteria is nowadays a frequent complication of AIDS. The authors describe some epidemiological and clinical features of these nontuberculous mycobacteria emphasizing the role of *MAC* and make some considerations about the diagnosis, prophylaxis and treatment of these diseases. The authors end by presenting their own clinical experience.

INTRODUÇÃO

O bacilo da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) foi identificado por Koch em 1882. Três anos mais tarde, foi isolada pela primeira vez, uma micobactéria atípica que recebeu a designação de "*bacilo smegmatis*". Em 1907, num sanatório dos EUA em que grande parte dos doentes apresentava micobactérias na expectoração, foi identificado o bacilo de Battey que é hoje conhecido como *Mycobacterium intracellulare*. No mesmo ano Koch descreveu o primeiro caso de infecção disseminada por uma micobactéria atípica¹.

Apesar do longo período de conhecimento das

micobactérias atípicas, de mais de um século, durante muitos anos estes agentes foram considerados apenas como contaminantes do ambiente ou colonizadores no ser humano e só em 1950 foi reconhecido o poder patogénico de alguns². Em 1970 foi reconhecida a capacidade de produzir doença no homem de algumas outras espécies de micobactérias e nos últimos anos têm sido identificados novos microorganismos deste grupo com capacidade patogénica reconhecida.

As infecções por micobactérias atípicas eram causas raras de doença, mas, com o advento da infecção pelo

Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), a partir de 1981, passaram a ser descritas com frequência crescente. Antes desta data as micobactérias eram responsáveis, sobretudo, por doença pulmonar crónica em indivíduos com patologia pulmonar subjacente, por casos de linfadenite em crianças da responsabilidade do *M. scrofulaceum* ou de micobactérias do complexo *avium-intracellulare* (MAC), por lesões da pele e tecidos moles e por lesões ósseas, sendo, neste caso, os agentes mais frequentes MAC, *M. kansasii*, micobactérias do complexo *fortuitum-chelonae* e *M. scrofulaceum*.

A partir de 1985 as micobactérias atípicas passaram a constituir a infecção bacteriana disseminada mais frequente nos doentes com SIDA nos países desenvolvidos³ e numa série publicada foram registadas infecções por *M. avium* em 77% dos casos, por *M. intracellulare* em 18% e por outras micobactérias nos restantes 5%⁴.

A prevalência das infecções oportunistas em doentes com SIDA entre os anos de 1987 e 1992, nos Estados Unidos (Figura 1) tem mostrado tendência para um aumento da frequência relativa das infecções por micobactérias atípicas. Com o uso de antirretrovíricos e de profilaxia primária para alguns agentes, certas infecções têm decrescido. A pneumocistose decaiu, as pneumonias bacterianas mantiveram a sua importância relativa, mas com o aumento da sobrevivência dos doentes o atingimento da imunidade celular é mais marcado, e começaram a ter maior relevância infecções que surgem tipicamente com valores de linfócitos CD4 muito baixos (< 50/mm³) como as infecções por micobactérias atípicas e a doença citomegálica⁵.

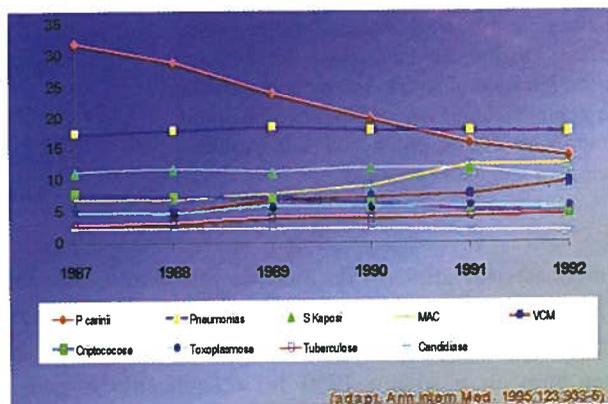


Fig. 1 - Prevalência das infecções oportunistas em doentes com SIDA nos Estados Unidos (1987-1992).

No Quadro 1 pode ver-se a variação da prevalência dos diferentes agentes oportunistas e pode observar-se que as micobactérias atípicas tiveram o maior crescimento (5,5%).

Mas as infecções por micobactérias atípicas têm

Quadro 1 - Variação da prevalência das infecções oportunistas / neoplasias em doentes com SIDA nos Estados Unidos, entre 1987 e 1992 (adaptado de *Ann Intern Med* 1995;123:933-6)

Infecção oportunista/neoplasia	%
Micobactérias não tuberculosas	+5,5
Doença citomegálica	+4,7
Septicemia bacteriana	+2,5
Tuberculose	+1,2
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	+1,1
Pneumonia bacteriana	+0,9
Criptosporidiose ou isosporíase	+0,5
Toxoplasmose cerebral	+0,3
Pneumonia por agente não identificado	+0,1
Candidíase	-0,6
Sarcoma de Kaposi	-1,1
Criptococose	-2,7
Pneumocistose	-18,7

aumentado também em doentes imunocompetentes com patologia pulmonar prévia e têm sido relatados, com frequência crescente, casos em indivíduos sem patologia subjacente, sobretudo em mulheres idosas, com atingimento do lobo médio e da língua⁶.

As micobactérias são classificadas por Runyon em grupos, consoante a produção de pigmento, a taxa de crescimento e as características das colónias². São considerados quatro grupos: micobactérias fotocromogéneas, escotocromogéneas, não cromogéneas e de crescimento rápido. À excepção deste último grupo as micobactérias são microorganismos de crescimento muito lento, na maioria dos casos entre os 10 e os 28 dias, o que implica que com os métodos convencionais de diagnóstico a identificação possa demorar vários meses.

As micobactérias atípicas são organismos intracelulares facultativos, frequentemente colonizadores, com pequeno poder patogénico. Algumas são mais agressivas, como as do grupo MAC e as micobactérias de crescimento rápido, mas, mesmo as que raramente são patogénicas para o homem (*gordonae*, *flavescens*, *gastri*, *terrae*, *triviale*) adquirem maior agressividade nos doentes imunodeficientes.

EPIDEMIOLOGIA

As micobactérias atípicas estão amplamente disseminadas na natureza e têm sido isoladas de meios variados como o solo, a água natural, sistemas municipais de distribuição de água, alimentos, poeiras, animais domésticos e selvagens. Embora algumas micobactérias produzam doença em animais, nomeadamente em aves de capoeira e em suínos, e apesar da sua excreção fecal, estes animais não parecem constituir reservatório importante da infecção para o homem^{7,8}.

As micobactérias do ambiente são a fonte da maioria das infecções humanas e a inalação de microrganismos aerossolizados constitui a forma de aquisição mais frequente⁹. A demonstração de que canalizações e chuveiros de um hospital em Boston continham grandes quantidades de MAC do serovar 4, o subtipo mais frequente nos doentes com SIDA dessa cidade, reforçou a hipótese de que a distribuição das águas seja uma fonte importante de infecção¹⁰.

Não há evidência da transmissão inter-humana.

No Quadro II podem ver-se os principais reservatórios das micobactérias.

Quadro II - Reservatórios das micobactérias atípicas (adaptado de Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, 1995, Churchill Livingstone)

Micobactéria	Patogénea	Reservatório
<i>M. kansasii</i>	Sim	Água, gado, suínos
<i>M. marinum</i>	Sim	Água (aquário, piscina), peixe
<i>M. simiae</i>	Sim	Primatas, água provavelmente
<i>M. scrofulaceum</i>	Sim	Solo, água, alimentos líquidos ou húmidos
<i>M. szulgai</i>	Sim	Desconhecido
<i>M. gordonae</i>	Rara/	Água
<i>M. flavescens</i>	Rara/	Solo, água
MAC	Sim	Solo, água, suínos, gado, pássaros, criação
<i>M. xenopi</i>	Sim	Água
<i>M. ulcerans</i>	Sim	Água?
<i>M. gastri</i>	Rara/	Solo, água
<i>M. terrae</i>	Rara/	Solo, água
<i>M. triviale</i>	Não	Solo, água
<i>M. fortuitum</i>	Sim	Solo, água, animais, vida marinha
<i>M. chelonae</i>	Sim	Solo, água, animais, vida marinha
<i>M. smegmatis</i>	Rara/	Superfícies húmidas, flora urogenital

Nos últimos anos, o Departamento de Tuberculose da Delegação do Porto do Instituto Nacional de Saúde, tem procedido à pesquisa de micobactérias atípicas em águas da rede de distribuição e em águas de consumo. Os resultados destes estudos, comprovando a presença destes agentes nas águas que consumimos, podem apreciar-se nos Quadros III e IV.

Quadro III - Micobactérias atípicas isoladas nas águas de consumo

Nº de amostras (72)	Estirpe isolada	%
56	<i>M. gordonae</i>	77,8
2	<i>M. gordonae</i> + <i>M. chelonae</i>	2,8
1	<i>M. gordonae</i> + <i>M. fortuitum</i>	1,4
1	<i>M. flavescens</i> + <i>M. chelonae</i>	1,4
1	<i>M. avium-intracellulare</i>	1,4
11	Sem isolamento	15,2

Quadro IV - Micobactérias atípicas isoladas na rede de distribuição de água

Nº de amostras (10)	Estirpes isoladas
Estação de captação (1)	Sem isolamento
Estação de tratamento (1)	<i>M. gordonae</i>
Reservatórios centrais (8)	<i>M. gordonae</i> (4) ; sem isolamento (4)

Está bem documentada a aquisição de infecções por algumas micobactérias atípicas por inoculação da pele.

Um estudo epidemiológico realizado nos EUA entre 1950 e 1962, estudando reacções cutâneas a antigénios purificados, mostrou uma prevalência global de 33%, mas com taxas de 80% no sudeste do País¹¹. Estudos posteriores demonstraram ampla variabilidade da prevalência da infecção em regiões diferentes dos Estados Unidos.

Os factores de risco mais importantes para a aquisição de infecções por estes agentes são a doença pulmonar prévia (DPCO, bronquiectasias, aspiração recorrente, pneumoconioses, tuberculose em actividade ou curada e malignidade)¹²⁻¹⁵, a gastrectomia¹⁶, a fibrose cística¹⁷ e a presença de doença subjacente. As infecções por micobactérias atípicas ocorrem mais no homem, no idoso e no imunodeficiente.

Nos doentes com infecção por VIH a prevalência de infecção por MAC nos EUA (onde parece ser mais frequente o serovar 4) é semelhante à relatada na Europa, embora neste continente predomine o serovar 8. Em dois trabalhos recentes realizados em África^{18,19} apesar do isolamento de MAC em várias amostras de solo e água, o agente não foi identificado nos doentes, levantando as hipóteses de que os africanos tenham maior imunidade para a infecção, ou de que morram antes que a imunidade seja gravemente atingida, ou ainda de que a transmissão implique meios de diagnóstico invasivos não disponíveis em sociedades com atraso de desenvolvimento.

Nos imunodeficientes o agravamento da situação imunológica constitui o maior risco para a aquisição da infecção. Em doentes com um número de linfócitos CD4 superior a 100/mm³, apenas 3% desenvolvem bacteremia ao fim de um ano, enquanto que os que têm uma contagem de linfócitos inferior a 10/mm³ têm uma taxa de bacteremia ao ano de 39%²⁰.

Apesar de a infecção por MAC ser definidora de SIDA em apenas 7,6% dos casos, autópsias têm revelado que 50% destes doentes estão infectados por micobactérias atípicas²¹.

CARACTERIZAÇÃO DAS MICOBACTÉRIAS ATÍPICAS

As micobactérias do complexo *avium-intracellulare* são as mais frequentes do conjunto das micobactérias atípicas, seguindo-se o *M. kansasii*, as micobactérias de crescimento rápido do complexo *fortuitum-chelonae* e o *M. scrofulaceum*.

No Quadro V podem apreciar-se as principais síndromas causadas por estes agentes.

Quadro V - Principais síndromas causadas por micobactérias atípicas (adap. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, 1995, Churchill Livingstone)

Síndrome	Micobactéria mais frequente	Causa menos frequente
Doença pulmonar crónica	MAC, <i>M. kansasii</i>	<i>M. szulgai</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. malmoense</i>
Linfadenite cervical	MAC, <i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i>
Leões da pele e tec. moles Granuloma das piscinas	<i>M. marinum</i>	
Esporotricose	<i>M. marinum</i>	<i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i>
Abcessos, úlceras	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. haemophilum</i>
Úlcera crónica (Buruli)	<i>M. ulcerans</i>	
Reacções hiperimunes	MAC, <i>M. kansasii</i>	
Infecções osteoarticulares	<i>M. kansasii</i> , MAC, <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. marinum</i> , <i>M. scrofulaceum</i>
Infecções disseminadas	MAC, <i>M. kansasii</i>	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. scrofulaceum</i>
Doença genitourinária	MAC	<i>M. kansasii</i>

1. *M. kansasii*

É a micobactéria mais frequente após a MAC, tem como reservatório a água e o gado²² e é mais frequente no homem, na 5ª década de vida, em indivíduos que trabalham com poeiras, nos doentes com pneumoconioses e nos que apresentam DPCO. É rara nas crianças.

O *M. kansasii* provoca sobretudo infecção pulmonar crónica, indolente, progressiva, com manifestações clínicas sobreponíveis às da tuberculose pulmonar, embora mais moderadas. Radiologicamente é indistinguível da tuberculose.

Este agente pode causar também linfadenite e eritema nodoso.

Nos doentes com SIDA, para além da doença pulmonar, pode causar meningite e doença disseminada.

2. *M. marinum*

Provoca o *granuloma das piscinas ou dos aquários*. Tem como reservatório a água e organismos marinhos²³. A infecção dá-se por inoculação após traumatismo em piscinas, aquários, espinhas e escamas de peixes.

É uma infecção das extremidades, porque a micobactéria cresce a temperatura relativamente baixa, a cerca de 30 graus centígrados. A lesão começa por uma pápula que dá lugar a um nódulo de cor violácea que pode supurar, dando origem a úlceras ou granulomas. Geralmente não atinge o sistema linfático, mas por vezes pode dar origem a uma linfangite ascendente simulando a esporotricose. Raramente dissemina.

3. *M. szulgai*

Diferentemente das anteriores o seu isolamento é sinónimo de doença e não de colonização. É relativamente rara. Clínicamente é semelhante à tuberculose pulmonar, embora possa provocar lesões da pele, do osso e adenomegalias cervicais.

4. *M. simiae*

É também pouco frequente. Tem como reservatório a água e o macaco (daí o seu nome).

É relativamente frequente em tratadores de macacos, originando doença pulmonar semelhante à tuberculose²³. Pode afectar também imunodeprimidos e doentes com patologia pulmonar. Tem em geral evolução desfavorável apesar da antibioterapia.

5. *M. scrofulaceum*

Era a micobactéria atípica mais frequentemente isolada nos casos de linfadenite cervical das crianças (escrófula). Foi ultrapassada nos últimos anos pelas MAC que hoje constituem a principal causa.

Atinge crianças dos dois aos cinco anos e diferentemente da linfadenite tuberculosa, a sua localização é submandibular ou pré ou pós auricular²⁴. O tratamento faz-se por excisão cirúrgica por vezes associada aos tuberculostáticos.

Pode provocar também doença pulmonar em crianças e adultos e disseminação em imunocomprometidos.

6. *M. haemophilum*

Causa sobretudo doença disseminada, lesões da pele e do tecido celular subcutâneo em imunodeprimidos. Têm sido descritos vários casos nos últimos anos. O tratamento é cirúrgico associado ao cotrimoxazol ou à doxiciclina.

7. *M. xenopi*

Tem como reservatório a água. A sua frequência tem sido crescente nos últimos anos.

Provoca infecção pulmonar com cavitação em 90% dos casos. A disseminação em imunocomprometidos é rara.

8. *M. malmoense*

Foi isolado pela primeira vez em 1977. Tem sido detectado praticamente só na Europa e particularmente na Suécia, onde foram descritos algumas centenas de casos.

Determina quadro semelhante ao da tuberculose nos indivíduos com patologia pulmonar prévia, particularmente em doentes com SIDA²⁵.

Pode provocar também adenite cervical ou mediastínica, tenossinovite e lesões da pele, e raramente dissemina.

9. *M. ulcerans*

É causa de úlceras crónicas, indolores, altamente destrutivas. É mais frequente em África, onde provoca o *buruli* que se caracteriza por uma úlcera escavada, necrosante, e na Austrália onde toma o nome de *úlcerade Bairnsdale*. A expansão desta infecção em África parece estar relacionada com a construção de canais de irrigação, mas a relação directa entre esse facto e a endemia não é muito clara²⁶.

A terapêutica faz-se com calor local, cirurgia e antibacilares.

10. Patogéneos raros

As micobactérias *gordonae*, *terrae*, *asiaticum*, *gastrii*, *flavescens* e *paratuberculosis* não provocam, em geral, doença humana, mas têm sido descritos casos, muito raros, de doença pulmonar e extrapulmonar em imunodeprimidos. A terapêutica é geralmente favorável.

11. Micobactérias de crescimento rápido

As micobactérias *fortuitum*, *chelonae* e *abcessus* distinguem-se das restantes por crescerem mais rapidamente nos meios de cultura (em três a sete dias). São relativamente frequentes dentro do grupo das micobactérias.

A infecção é causada por inoculação após traumatismo (acidentes domésticos, jardinagem, agricultura), cirurgia e uso de injectáveis. Têm sido descritos casos após cirurgia cardiotorácica²⁷, diálise, mamoplastia e artroplastia²³. Provocam sobretudo infecções da pele e dos tecidos moles, nomeadamente abscessos piogénicos com evolução variável e a terapêutica é cirúrgica. São frequentes casos de infecção subcutânea após administração em jacto de terapêutica para a celulite²⁶.

Estão também descritos casos de doença pulmonar resultante de aspiração e cuja progressão é inexorável. Foram também relatados, desde 1960, 54 casos de doença disseminada (44 em imunocomprometidos e dez em doentes com patologia pulmonar)²⁸. Diferentemente da maioria das outras micobactérias, estas são sensíveis

à cefoxitina e à amicacina, aos macrólidos e às quinolonas.

12. Micobactérias do complexo *avium-intracellulare*

As micobactérias do complexo *avium-intracellulare* são as mais importantes deste grupo de microorganismos, não só pela sua capacidade patogénica, mas sobretudo devido à sua maior frequência em relação às outras. As *MAC* provocam doença independentemente da situação imunológica do hospedeiro, embora a sua forma de apresentação clínica difira em função da imunidade. Por estes motivos estas micobactérias serão apresentadas com maior detalhe e de forma sistematizada, consoante atingem indivíduos imunocompetentes ou imunodeprimidos.

Como o próprio nome indica estas micobactérias são microorganismos intracelulares facultativos que foram reconhecidos inicialmente pela sua capacidade patogénica nas aves.

No conjunto das infecções causadas por micobactérias atípicas, alguns autores atribuem-lhes uma frequência de cerca de 95%.

Tal como as outras, estas micobactérias são ubíquitas tendo ampla distribuição na natureza e provocam infecção sobretudo por aspiração e por ingestão, pelo que os aparelhos respiratório e digestivo são os mais frequentemente colonizados.

São reconhecidos vários serovars cuja prevalência varia com a distribuição geográfica. A agressividade das micobactérias parece ser condicionada pelo tipo de serovar.

12.1. Infecções por *MAC* em imunocompetentes

Nestes doentes as infecções por *MAC* causam quatro tipos diferentes de patologia: doença pulmonar, linfadenite submandibular, disseminação e lesões cutâneas.

a) Doença pulmonar

Os doentes apresentam durante meses sintomatologia inespecífica como astenia, anorexia, mal-estar, emagrecimento, pelo que o diagnóstico é muitas vezes demorado. Só mais tardiamente aparecem manifestações mais específicas como a tosse (84%), a expectoração (79%), a perda de peso acentuada (39%), a febre (24%) e por vezes hemoptises (21%). A doença tem uma progressão lenta e indolente, com debilitação, não apresentando o doente aspecto de infecção aguda.

A imagem radiológica mais típica é a de cavitação dos vértices com cavidades mais pequenas e de paredes mais finas do que na tuberculose, embora outros aspectos pos-

sam também aparecer²⁹. Alguns doentes podem ter uma telerradiografia do tórax estável ao fim de nove anos de evolução.

A sobrevida aos cinco anos é de cerca de 46% e o prognóstico varia com o tipo de apresentação radiológica, sendo mais grave nos casos de maior extensão das lesões.

b) Linfadenite cervical

As micobactérias deste grupo são hoje a causa mais importante de linfadenite submandibular nas crianças, sobretudo entre os dois e os cinco anos²⁴, tendo ultrapassado a *M. scrofulaceum*. Nos adultos os casos são raros. A terapêutica é cirúrgica.

c) Doença disseminada

É uma manifestação rara em imunocompetentes. Até 1985 estavam descritos apenas 37 casos na literatura mundial³⁰. Em 2/3 dos casos predomina sintomatologia respiratória e nos restantes as queixas digestivas são mais proeminentes. Astenia, febre, emagrecimento e queixas ósseas são frequentes, assim como o atingimento do sistema retículoendotelial.

d) Lesões cutâneas

São pouco frequentes e caracterizam-se pelo aparecimento de úlceras, abscessos, nódulos inflamatórios profundos ou lesões drenantes, após inoculação do agente por traumatismo ou picada.

12.2. Infecções por MAC em doentes com SIDA

Com o aparecimento da infecção por VIH as infecções por MAC ganharam um grande relevo. A incidência destas infecções nos doentes com SIDA era de 5,7% no período de 1985 a 1988 e de 23,7% nos dois anos seguintes, mostrando, nos anos mais recentes, tendência para aumentar³².

Nestes doentes a infecção apresenta-se frequentemente sob a forma disseminada³³, ao contrário do que acontece nos imunocompetentes, o que realça o papel da imunidade na contenção e localização da infecção.

Nos doentes com SIDA o agente é muitas vezes detectado em hemoculturas. Só em 21 a 33% destes doentes o isolamento é feito na expectoração ou nas fezes antes de ser detectado no sangue. Nestes doentes o risco de ter bacteremia por MAC após o diagnóstico de SIDA é de 21% aos 12 meses e de 43% aos 24 meses²⁰ e o risco de disseminação após uma cultura positiva de expectoração ou de fezes é de cerca de 65%, o que implica a prescrição de profilaxia em muitos casos.

A doença disseminada aumenta a mortalidade, calcu-

lando-se que a sobrevivência destes doentes é, em média, de 107 a 139 dias após o diagnóstico de doença por MAC³⁴. A introdução recente de antirretrovíricos mais potentes tem permitido aumentar a sobrevivência.

Vários factores aumentam o risco da doença nos doentes com SIDA. O mais importante é o número de linfócitos CD4, sabendo-se que a doença é rara acima de 100/mm³ e frequente abaixo deste número. Um trabalho investigando o desenvolvimento de bacteremia demonstrou que 39% dos doentes com menos de 10 CD4/mm³ desenvolvia bacteremia aos 12 meses e que apenas 3% dos doentes com mais de 100 CD4/mm³ apresentava disseminação no mesmo período²⁰.

Outros factores de risco reconhecidos são a realização prévia de broncoscopia, a utilização de factores de crescimento de colónias (GCSF), a interrupção de antirretrovíricos, o consumo de peixe fresco e nadar em piscinas³⁵.

A história natural da infecção desenvolve-se em várias fases. À exposição ambiental segue-se a colonização respiratória ou digestiva que determinará eventualmente uma situação de bacteremia transitória. Após invasão tecidular a bacteremia torna-se contínua, dando-se a invasão generalizada dos órgãos e particularmente do SRE. Daqui resulta disfunção orgânica a que se segue a inanição e posteriormente a morte.

As manifestações clínicas são diferentes das observadas nos imunocompetentes. A doença por MAC manifesta-se frequentemente de forma disseminada e, menos vezes, como doença gastrointestinal. A doença pulmonar isolada é rara.

As manifestações clínicas são de início inespecíficas, surgindo posteriormente febre (93%), hipersudorese (87%), anorexia (74%), emagrecimento acentuado (60%), hepatomegalia (42%), diarreia (40%), esplenomegalia (32%) e dor abdominal (28%). Na doença gastrointestinal as náuseas, os vômitos, a diarreia aquosa, profusa e incoercível, a malabsorção e a obstrução são frequentes³³.

DIAGNÓSTICO

1. Infecção versus doença

Devido à pequena capacidade patogénica das micobactérias e à evolução lenta da doença pulmonar, a atitude dos médicos perante a infecção tem sido controversa. Muitos clínicos optam por não tratar os doentes quando são isoladas micobactérias atípicas em produtos de origem pulmonar, considerando que se trata de colonização e que esta não evoluirá, necessariamente, para doença.

Na tentativa de fazer luz à cerca desta questão a American Thoracic Society estabeleceu critérios bem definidos para distinguir infecção de doença pulmonar³¹. Considera-se que há doença pulmonar e que deve ser instituída terapêutica nas seguintes situações:

1. Rx do tórax com cavitação não atribuível a outros agentes e isolamento de *MAC* em duas ou mais expectorações ou lavados broncoalveolares;

2. Rx do tórax com infiltrados e duas ou mais culturas positivas dos mesmos produtos após duas semanas de terapêutica antibiótica;

3. Biópsia pulmonar com cultura positiva para *MAC*.

Verifica-se também dificuldade em fazer a distinção entre colonização e doença atingindo outros órgãos.

Os critérios necessários para afirmar doença são a presença de clínica compatível, a exclusão de outras patologias, a identificação da micobactéria e sua quantificação, o isolamento a partir de produtos estéreis e/ou o isolamento repetido em produtos sujeitos a contaminação.

2. Metodologia

No doente imunocompetente com sintomatologia respiratória prolongada e no imunodeprimido com febre prolongada, hipersudorese marcada, diarreia, emagrecimento acentuado e depleção imunológica grave, o diagnóstico de doença por micobactérias deve ser considerado, devendo ser colhidos diferentes produtos para identificação do agente, nomeadamente sangue, expectoração, LBA, fezes, gânglios, fígado, medula e intestino.

O diagnóstico das infecções por micobactérias é feito pelo isolamento do agente em cultura ou pela sua detecção em exames anatomopatológicos³⁶. Por questões de ordem técnica a identificação do agente é muito demorada pelos métodos convencionais, podendo demorar vários meses.

No Quadro VI ilustra-se a metodologia utilizada para a identificação de micobactérias atípicas.

Quadro VI - Sequência dos métodos usados para identificação das micobactérias atípicas e da sua sensibilidade aos fármacos

1. Coloração: ZN, Kinyoun, Fluorescência
2. Cultura: Lowenstein, Middlebrook, Bactec, Septi-Check AFB
3. Identificação: Métodos bioquímicos, sondas de DNA, PCR
4. Testes de susceptibilidade antibiótica

Estão actualmente disponíveis novos meios que permitem uma detecção mais rápida. A utilização de culturas em Bactec ou Septi-check AFB e de sondas de DNA e de PCR para a identificação, permite uma demora de 10 a 20 dias, mas encarece o estudo.

Nos Quadros VII e VIII mostram-se alguns métodos inovadores e a sua comparação com os métodos convencionais.

Quadro VII - Demora média das culturas para micobactérias atípicas

Hemoculturas - Bactec 13A

Demora - 10 dias;
Sensibilidade 90-95%

Culturas de outros produtos	Lowenstein-Jensen	6 a 8 semanas
	Middlebrook	
	Bactec 12B	10 dias
	Septi-Check AFB	12 a 19 dias

Quadro VIII - Comparação das demoras entre os métodos convencionais e os métodos rápidos para identificação de micobactérias atípicas

Identificação	Métodos convencionais - semanas a meses	
	Métodos rápidos (horas)	Bactec NAP teste Sondas de DNA Cromatografia líquida Hibridização DNA RFLP PCR

Outros estudos analíticos pouco ajudam no diagnóstico. A elevação da fosfatase alcalina e a presença de anemia grave dão algum apoio ao diagnóstico de presunção.

PROFILAXIA

Tendo em conta que estão em maior risco de adquirir a infecção pulmonar os indivíduos com patologia pulmonar prévia, os gastrectomizados, os doentes com fibrose cística e os imunodeficientes, e que a inalação de partículas aerossolizadas constitui a principal via de aquisição da infecção, estes indivíduos deveriam evitar ambientes com poeiras e usar máscaras protectoras sempre que necessário.

Constituindo também a água natural ou canalizada outro meio de transmissão, os doentes em maior risco deveriam evitar o consumo de águas não tratadas, nomeadamente de poços e fontes. Deveria ser obrigatória a análise frequente das águas canalizadas em pontos diferentes da rede de distribuição.

Dado que a infecção pode ser adquirida por traumatismo da pele e picadas em meios aquáticos, os trabalhadores de profissões afins, entre outros os pescadores, os trabalhadores de piscinas, os indivíduos que trabalham com aquários, deveriam usar luvas no desempenho das suas tarefas.

A infecção também tem sido contraída em meio hospitalar, através de instrumentos de uso corrente, pelo que as manobras invasivas devem ser bem ponderadas, sobretudo em doentes de maior risco, não podendo ser descuradas as regras universais de assépsia.

Não está disponível, até ao momento, qualquer vacina.

Nos últimos anos têm sido publicados trabalhos

demonstrando a eficácia da quimioprofilaxia em doentes imunodeprimidos³⁷. Os fármacos que demonstraram maior eficácia na prevenção foram a rifabutina e os novos macrólidos - claritromicina e azitromicina - com vantagem para estes últimos por apresentarem menor toxicidade. Actualmente, é recomendada quimioprofilaxia nos doentes infectados por VIH com menos de 75 a 100 CD4/mm³.

TERAPÊUTICA

A terapêutica das infecções por micobactérias atípicas e particularmente por *MAC* é complexa.

Vários problemas condicionam a resposta aos fármacos e as atitudes a tomar. Devido ao facto de se tratar de organismos intracelulares, os antibióticos têm de penetrar e actuar dentro da célula, o que condiciona a escolha. De uma forma geral, estes microorganismos são resistentes aos tuberculostáticos convencionais, o que também influencia a resposta à terapêutica.

Por outro lado, a demora na identificação implica que na maior parte dos casos se tenha de usar terapêutica empírica, normalmente com tuberculostáticos, devido à semelhança clínica e radiológica com a tuberculose. Os antibiogramas, que neste tipo de infecção assumem particular importância, são também fornecidos tardiamente, por vezes após o óbito.

Daqui resulta que os resultados da terapêutica sejam globalmente maus e a sobrevida dos doentes, particularmente dos imunodeficientes, seja curta.

Vários esquemas terapêuticos têm sido utilizados, abrangendo em geral cinco a seis fármacos alguns dos quais antibacilares clássicos. Esquemas mais recentes utilizando quatro drogas (rifampicina, etambutol, clofazimina, ciprofloxacina) tiveram um êxito relativo. Mais recentemente foi demonstrada a maior eficácia de um regime constituído por rifabutina, etambutol e claritromicina, que passou a ser recomendado, embora a resposta global continue a ser má³⁸.

EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE DOENÇAS INFECCIOSAS

No Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Joaquim Urbano (Porto) foram isoladas, entre 1990 e 1998, micobactérias atípicas em 31 doentes infectados por VIH. Critérios de doença foram reconhecidos em 25 casos, dos quais 17 foram identificados desde 1995; nos seis restantes verificava-se apenas contaminação.

O diagnóstico de doença foi estabelecido com base na associação de um quadro clínico e imunológico sugestivos, com o isolamento em Bactec 460Tb e/ou

Lowenstein-Jensen, e identificação da estirpe por sondas de DNA Accuprobe da Gen-Probe e/ou provas culturais e bioquímicas em um ou mais produtos orgânicos.

Em alguns casos, verificou-se o isolamento simultâneo de micobactérias em diferentes produtos biológicos. Foram isoladas micobactérias do grupo *MAC* na expectoração de 20 doentes (em vários registaram-se isolamentos repetidos), no sangue de 13, no LBA de quatro, no suco gástrico de dois e nas fezes e em fragmento hepático de um; foram também isolados *M. gordonae* em dois casos (associados a *MAC*)

A idade dos 25 doentes estava compreendida entre os 21 e os 48 anos ($x = 32,4$) e 18 eram do sexo masculino.

Todos apresentavam factores de risco para a aquisição do VIH - 15 eram toxicodependentes com utilização de drogas endovenosas (60%), cinco eram homossexuais (20%) e cinco outros eram heterossexuais (20%). Vinte e quatro estavam infectados por VIH-1 e um por VIH-2.

Vinte doentes tinham tido infecções oportunistas prévias, encontrando-se pois em fase de SIDA e apenas dois podiam considerar-se como portadores assintomáticos da infecção por VIH.

Na altura do internamento 13 doentes apresentavam critérios clínicos e laboratoriais de doença disseminada e em nove predominavam manifestações respiratórias.

As manifestações clínicas mais frequentes foram: febre em todos os casos, emagrecimento e astenia em 88%, anorexia em 72%, tosse em 60%, diarreia profusa e expectoração em 40%, hepatoesplenomegalia em 24% e adenomegalias em 16%.

Os valores médios da hemoglobina ($x = 8,8\text{g/dl}$) e dos leucócitos ($x = 3300 \times 10^6/l$) eram baixos e a fosfatase alcalina apresentava valores moderadamente elevados ($x = 130\text{ U/l}$). A contagem de células CD4 variava entre 3 e 165/mm³ ($x = 36,5$).

Doze doentes não fizeram tratamento específico porque em nove o diagnóstico foi estabelecido após a morte e nos restantes três, identificados nos primeiros anos da década, se julgou tratar-se apenas de contaminação e que a terapêutica não seria vantajosa. Em dois casos, com tuberculose prévia, usou-se terapêutica antibacilar na convicção de se estava em presença de recidiva, registando-se o óbito alguns meses depois. Onze doentes fizeram tratamento específico para a doença por *MAC*. Os doentes tratados até 1996, com vários antibacilares associados a quinolonas e/ou macrólidos, tiveram uma sobrevida média de sete meses. A introdução recente de antirretrovíricos mais potentes e o uso dos novos macrólidos, em associação com rifabutina e etambutol na terapêutica desta doença tem resultado no prolongamento da sobrevivência dos doentes tratados nos dois últimos anos.

BIBLIOGRAFIA

1. KOCH R, RABINOWITSCH I: Die Tuberculose der Vogel und ihre Beziehungen zur Sängertuberculose. Virchows Arch Pathol Anat. 1907; 190:246. in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, 1995;2250-64
2. TIMPE A, RUNYON EH: The relationship of *atypical* acid-fast bacteria to human disease. A preliminary report. J Lab Clin Med 1954; 44:202-9
3. Centers for Disease Control: The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States. MMWR 1990; 39(RR-8):9-12
4. RASZKA WV, SKILLMAN LP, McEVOY PL et al: Isolation of nontuberculous, non-*avium* mycobacteria from patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995;20:73-6
5. SELIK RM, CHU SY, WARD JW: Trends in infectious diseases and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. Ann Intern Med 1995;123:933-6
6. REICH JM, JOHNSON RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. Chest 1992;101:1605-9
7. MEISSNER G, ANZ W: Sources of *Mycobacterium avium* complex infection resulting in human diseases. Am Rev Respir Dis 1977; 116:1057-64.
8. SCHAEFER WB: Incidence of the serotypes of *Mycobacterium avium* and atypical mycobacteria in human and animal diseases. Am Rev Respir Dis 1968;97:18-23
9. MEISSNER PS, FALKINHAM JO: Plasmid DNA profiles as epidemiological markers for clinical and environmental isolates of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum*. J Infect Dis 1986;153:325-31
10. DU MOULIN GC, STOTTMEIER KD, PELLETIER PA, et al: Concentration of *Mycobacterium avium* by hospital hot waters systems. JAMA. 1988;260:1599-601
11. EDWARDS LB, ACQUAVIVA FA, LIVESAY VT et al: An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. Am Rev Respir Dis 1969;99:1-18
12. WOLINSKY E: Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 1979;119:107-59
13. FELD R, BODEY GP, GROSCHEL D: Mycobacteriosis in patients with malignant disease. Arch Intern Med. 1976;136:67-70
14. LEWIS AG, LASCHE EM, ARMSTRONG AM et al: A clinical study of the chronic lung disease due to nonphotochromogenic acid-fast bacilli. Ann Intern Med 1960;53:273-85
15. CROW HE, KING CT, SMITH CE et al: A limited clinical, pathologic, and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in the sputum. Am Rev Tuberc Pul. 1957;75:199-222
16. ROSENWEIG DY: Pulmonary mycobacterial infections due to *Mycobacterium intracellulare-avium* complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases. Chest. 1979;75:115-9
17. KILBY JM, GILLIGAN PH, YANKASKAS JR, et al: Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. Chest. 1992; 102:70-5
18. MORRISSEY AB, AISU TO, FALKINHAM JO et al: Absence of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS in Uganda. J AIDS 1992; 5: 477-8
19. OKELLO DO, SEWANKAMBO N, GOODGAME R et al: Absence of bacteremia with *Mycobacterium avium-intracellulare* in Ugandan patients with AIDS. J Infect Dis 1990;162:208-10
20. NIGHTINGALE SD, BYRD LT, SOUTHERN PM et al: Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. J Infect Dis 1992; 165: 1082-5
21. WALLACE JM, HANNAH JB: *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. Chest 1988;93:926-32
22. JOYNSON DHM: Water: the natural habitat of *Mycobacterium kansasii*? Tubercle. 1979;60:77-81
23. HOROWITZ EA, SANDERS WE: Other mycobacterium species. in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, Churchill Livingstone 1995;2264-73
24. LINCOLN EM, GILBERT LA: Disease in children due to mycobacteria other than *M. tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1972;105:683-714
25. CLAYDON EJ, COKER RJ, HARRIS JRW: *Mycobacterium malmoense* infection in HIV positive patients. J Infect 1991;23:191-4
26. DAVID H, BRUM L, PRIETO E: Manual de Micobacteriologia em Saúde Pública. Lisboa, 1994.
27. KURITSKY JN, BULLEN MG, BROOME CV et al: Sternal wound infection and endocarditis due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex. Ann Intern Med 1982;98:938-9
28. INGRAM CW, TANNER DC, DURACK DT et al: Disseminated infection with rapidly growing mycobacteria. Clin Infect Dis 1993;16:463-71
29. CHRISTENSEN EE, DIETZ GW, AHN CH et al: Initial roentgenographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, and *M. intracellulare* infections. Chest 1981; 80:132-6
30. HORSBURGH CRJ, MASON UG, FARHI DC et al: Disseminated infection with *Mycobacterium avium-intracellulare*. A report of 13 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1985;64:36-48
31. WALLACE RJ, O'BRIEN R, GLASSROTH J et al: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1990;142:940-53.
32. HAVLIK JA, HORSBURGH CR, METCHOCK B et al: Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiological trends. J Infect Dis 1992; 165:577-80
33. BENSON CA, ELLNER JJ: *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: advances in theory and practice. Clin Infect Dis 1993;17:7-20
34. BENSON CA: Disease due to *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 3):S218-22
35. VON REYN CF, ARBEIT RD, TOSTESON ANA et al: The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. AIDS 1996;10:1025-32
36. KIEHN TE: The diagnostic mycobacteriology laboratory of the 1990s. Clin Infect Dis 1993;1(Suppl 2):S447-54
37. HAVLIR DV, DUBÉ MP, SATTLER FR et al: Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin or both. N Engl J Med 1996;335:392-8
38. SHAFRAN SD, SINGER J, ZAROWNY DP et al: A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996;335:377-83.