

Nocardiose pulmonar: apresentação de caso clínico com evolução desfavorável

LILIA AZZI COLLET R. CAMARGO¹, EDMIR FÊLIX DA SILVA JUNIOR², MILTOM S. LAPCHIK³, CELSO DI LORETO⁴

É apresentado um caso de nocardiose pulmonar com evolução desfavorável ocorrido em um paciente de 62 anos com quadro de confusão mental, choque séptico e leucocitose importante. A má evolução do caso ocorreu mesmo na vigência de antibioticoterapia com sulfametoxazol + trimetoprim (SMX + TMP) e posteriormente com ceftriaxona + clindamicina. São discutidos e revisados os métodos diagnósticos, epidemiologia e terapêutica desta infecção, salientando-se a importância de um diagnóstico presuntivo precoce e isolamento por cultura com antibiograma das amostras de *Nocardia spp* com objetivos de adequação terapêutica. (*J Pneumol* 1997;23(4):211-214)

Pulmonary nocardiosis: presentation of a clinical case with poor evolution

The authors present a 62-year-old male patient who had pulmonary nocardiosis with poor evolution. He also presented mental confusion, septic shock and a significant leukocytosis. Poor evolution happened even when sulfamethoxazole + trimethoprim replaced by ceftriaxone + clindamycin as an antibiotic therapy were used. Diagnostic methods, epidemiology and therapy of this infection are discussed and revised. The authors emphasize the importance of an early diagnosis, isolation in culture, and antibiogram examination of Nocardia spp samples for therapeutic adapting.

Descritores – Pneumonia. Nocardia.

Key words – Pneumonia. Nocardia.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

SMX – Sulfametoxazol

TMP – Trimetoprim

VHS – Velocidade de hemossedimentação

UTI – Unidade de terapia intensiva

BCYE – *Buffered charcoal yeast extract*

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 62 anos de idade, funcionário de gráfica, branco, natural e procedente de São Paulo, internou-se no Hospital Evaldo Foz no dia 20 de fevereiro de 1996, com sintomas de tosse com expectoração purulenta e febre havia sete dias. Havia procurado serviço médico previamente, sendo receitado SMX + TMP. Fez uso da medicação por quatro dias e interrompeu o tratamento por ocasião de soluços incontroláveis. Internou-se no setor de clínica médica para avaliação do quadro pulmonar. Como antecedentes mórbidos o paciente relatou ser tabagista crônico

(60 anos/maço), etilista (6 cervejas/dia), além de internação hospitalar prévia para tratamento de DPOC agudizada (1995).

Ao exame clínico apresentava-se com regular estado geral, sinais de emagrecimento, dentes em mau estado, sépticos, corado, hidratado, acianótico. A medida de pressão arterial revelou níveis pressóricos de 120/80mmHg, com frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto e temperatura axilar de 38,3 C. A ausculta cardíaca não revelou anormalidades. À ausculta pulmonar: murmúrio vesicular diminuído globalmente, com presença de estertores grossos, mais evidentes em terço superior e anterior do hemitórax esquerdo.

Os exames laboratoriais solicitados no momento da hospitalização foram: radiografia de tórax, hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), sódio, potássio e creatinina sérica. O radiograma de tórax revelou comprometimento bilateral de ambos os pulmões caracterizado por opacificações interstício-alveolares, mais acentua-

1. Médica pneumologista do Hospital Evaldo Foz.

2. Diretor Clínico e Médico pneumologista do Hospital Evaldo Foz.

3. Doutor em Moléstias Infecciosas e Parasitárias EPM/Unifesp. Médico responsável pelo Serviço de Controle de Infecções Hospitalares do Hospital Evaldo Foz.

4. Médico patologista do CICAP – Centro de Imuno-histoquímica, Citopatologia e Anatomia Patológica do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Endereço para correspondência – Hospital Evaldo Foz, Av. Vereador José Diniz, 3.505 – 04603-901 – São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 24/2/97. Reapresentado em 23/7/97. Aprovado, após revisão, em 26/8/97.

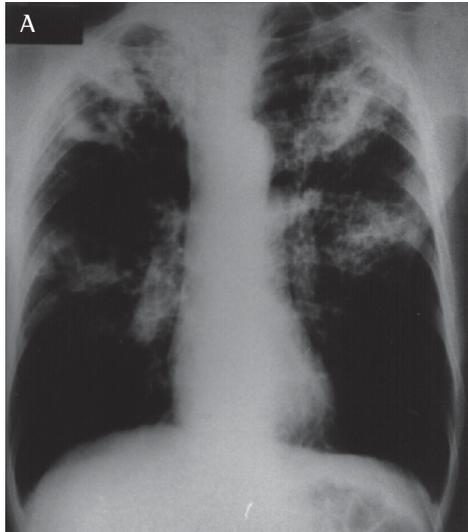


Figura 1A



Figura 1B

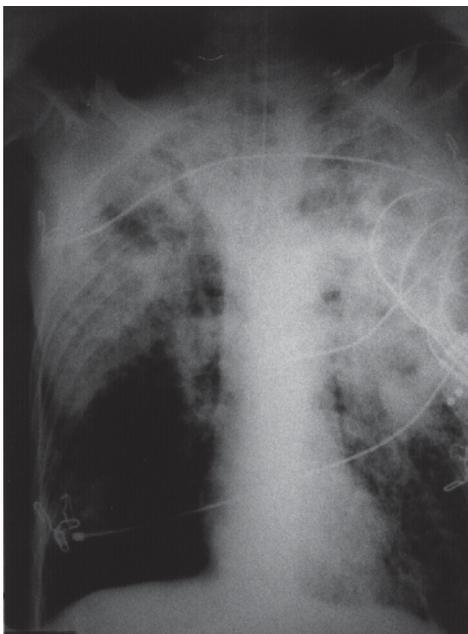


Figura 2

das em terço superior, com presença de cavitações (figura 1). O hemograma mostrou como resultado: eritrócitos = 4,1 milhões/mm³; hemoglobina = 12g/dl; hematócrito = 38%; leucócitos totais = 39.000/mm³, com 15% de bastonetes e 78% de segmentados; presença de granulações tóxicas (++); plaquetas = 450.000/mm³; VHS = 37mm/h. Os demais resultados foram: potássio sérico = 3,0mEq/l, sódio = 125mEq/l e creatinina = 0,6mg/dl.

A conduta terapêutica inicial incluiu a realização de fisioterapia respiratória, reposição eletrolítica e antibioticoterapia (ceftriaxona, 2g por via endovenosa/dia). Foi solicitada a pesquisa de BAAR no escarro. No segundo dia de internação, o paciente evoluiu com redução parcial dos picos febris

(temp. máxima de 37,8 C) e hipoxemia (saturação pelo oxímetro digital de 74%), sendo introduzida oxigenioterapia sob nebulização contínua a 5L/min, elevando-se a saturação para 98%. Na tarde do mesmo dia procedeu-se à realização de broncoscopia com biópsia e coleta de lavado broncoalveolar.

O paciente manteve-se estável clinicamente até o 4º dia de hospitalização, quando evoluiu com quadro de confusão mental e agitação psicomotora. Encontrava-se dispnéico, com cianose de extremidades. Foi colhida gasometria arterial na vigência de oxigenioterapia com 10L/min: pH = 7,28, PaO₂ = 54mmHg, PaCO₂ = 47mmHg, déficit de base = 3,9, saturação de O₂ = 84%, HCO₃ = 22,7mEq/l. Um segundo hemograma revelou série eritrocítica dentro da normalidade, com leucócitos totais = 85.600/mm³, com 30% de bastonetes e 65% de segmentados, presença de granulações tóxicas e plaquetas = 450.000/mm³. A pesquisa de BAAR no escarro foi negativa em três amostras. A avaliação da neurologia concluiu seu parecer sobre o quadro confusional como secundário à hipoxemia. Devido ao péssimo estado da arcada dentária, foi reavaliado o esquema de antibioticoterapia para cobertura de infecções por anaeróbios, acrescentando-se metronidazol (1,5g/dia) posteriormente substituído por clindamicina (2,4g/dia). Em função da piora clínica, o paciente foi transferido para a unidade de terapia intensiva adulto (UTI). Manteve-se afebril, mas com piora do padrão respiratório e gasométrico, com hipersecreção purulenta pulmonar, sendo necessária a introdução de ventilação mecânica. No 5º dia de internação o paciente evoluiu com piora hemodinâmica, sendo necessária a introdução de drogas vasoativas. Foi colhido novo hemograma, que reve-

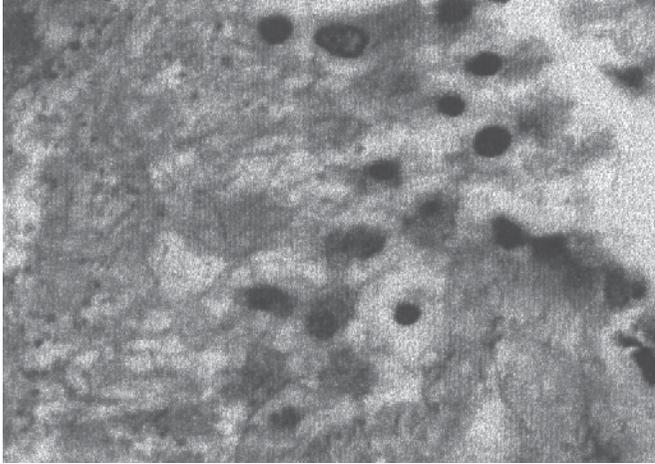


Figura 3

lou os seguintes resultados: eritrócitos = 5,1 milhões/mm³, hemoglobina = 14,4g/dl, hematócrito = 43%, leucócitos totais = 177.500/mm³, com granulações tóxicas (+) e plaquetas = 420.000/mm³. O paciente permanecia em hipoxemia grave, na vigência de ventilação mecânica. Realizado outro radiograma de tórax, que mostrou piora do padrão radiológico e aparecimento de cavitação pulmonar em terço inferior do campo pulmonar direito (figura 2).

A avaliação do serviço de hematologia concluiu que o quadro poderia ser compatível com reação leucemóide. No mesmo dia o paciente evoluiu com parada cardiorrespiratória não responsiva às manobras de ressuscitação.

O resultado da biópsia brônquica que nos foi enviado no final do 4º dia de internação revelou: focos de necrose com aspecto supurativo, preenchidos por grande quantidade de polimorfonucleares íntegros ou em degeneração. Identificados bacilos filamentosos com ramificações. A coloração destes microorganismos mostrou fraca positividade à coloração pelo método de PAS e pelo Ziehl-Nielsen. Não foram identificadas imagens sugestivas de alterações citopáticas virais, granulomas ou sinais de malignidade. Como conclusão da análise anatomopatológica, evidenciou-se processo inflamatório agudo com focos de necrose e supuração em que estão presentes microorganismos com morfologia própria de *Nocardia spp* (figura 3).

DISCUSSÃO

A nocardiose constitui uma infecção oportunista comum em pacientes imunocomprometidos, como os submetidos a tratamento crônico com corticosteróides, com quimioterápicos ou nos que apresentam deficiência de imunidade celular⁽¹⁻⁵⁾. No entanto, 15% dos pacientes com infecção por *Nocardia* são hígidos, não se encontrando fator predisponente⁽¹⁾. A doença é causada por bactérias gram-positivas aeróbias do gênero *Nocardia*, da ordem *Actinomycetales*,

apresentando estrutura filamentosa, podendo ser identificadas na forma bacilar e cocóide apenas em situações desfavoráveis⁽²⁾. As espécies que se apresentam com maior prevalência nas infecções constituem a *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia caviae* e *Nocardia farcinica*^(1,2,4,5). Destas, a segunda acomete somente o tecido cutâneo e a última é encontrada em regiões de clima temperado.

A prevalência de infecção no nosso meio é desconhecida e internacionalmente a infecção se apresenta de maneira diversa considerando-se aspectos geográficos regionais.

Com relação ao caso clínico, tudo levava a crer tratar-se de pneumonia bacteriana aguda extensa, em paciente com DPOC e etilista, e com cavitações. Os sintomas da nocardiose previamente à admissão variam de três dias a três meses. Geralmente os pacientes que se apresentam com sintomas de pneumonia aguda têm diagnóstico mais tardio, visto não se cogitar em nocardiose pulmonar⁽¹⁾. A nocardiose pulmonar pode também se apresentar como infecção subclínica ou doença arrastada grave, sendo neste caso feito diagnóstico diferencial com abscesso pulmonar, tuberculose, neoplasia ou infecção fúngica⁽⁶⁾. O diagnóstico diferencial quando a nocardiose pulmonar se estabelece de forma aguda e com cavitações no raio X se faz com pneumonia por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Klebsiella*.

O padrão radiológico da nocardiose pulmonar pode ser de lesões cavitárias (42%); nódulos pulmonares; infiltrados miliares; empiema aparece de 15 a 30% dos casos^(1,2,7).

Quanto à leucometria, a contagem média é de 12.000/mm³ leucócitos, com neutrofilia e granulações tóxicas⁽¹⁾, o que foge do caso em questão – o paciente apresentava de saída 38.000/mm³ leucócitos e no dia do óbito estes eram 177.500/mm³. A explicação mais provável é a de reação leucemóide.

A *Nocardia* e bactérias correlatas são organismos saprofitos do solo responsáveis pela decomposição de material orgânico vegetal. Existem no pó de casa, areia da praia, piscinas e solo de jardins. A nocardiose pulmonar ocorre quando os esporos ou micélias são levados pelo ar e inalados por organismo suscetível⁽²⁾. A presença de dentes sépticos está associada com a colonização da mucosa oral por flora polimicrobiana. A *Nocardia* pode ocasionalmente colonizar o trato respiratório superior. Cogitamos se há ligação entre esta colonização e o desenvolvimento de pneumonia por *Nocardia*.

A *Nocardia* pode ser detectada no exame de escarro pela coloração de gram (vêm-se filamentos ramificados gram-positivos) e também pelo método de Ziehl-Nielsen modificado (coloração de Kinyoun, por exemplo)⁽³⁾. No caso presente, não foi solicitado exame de escarro com pesquisa de gram, sendo realizada apenas pesquisa de BAAR pelo método de Ziehl-Nielsen comum. Obtivemos um diagnóstico presuntivo por técnicas de coloração de tecido (biópsia trans-

brônquica), que revelou organismos filamentosos e acidorre-sistentes, resultado que chegou no dia do óbito, quando não se conseguiria mais reverter o quadro clínico do paciente.

A cultura da *Nocardia* oferece muitas dificuldades. Pode ser realizada com material de escarro, escovado ou lavado brônquico, líquido pleural, material de abscessos e fistulas. A taxa de recuperação é subótima, sendo atribuída ao crescimento lento destes organismos, o que permite a proliferação de outros micróbios. As culturas têm que ser mantidas por uma semana ou mais antes de serem descartadas (como o são normalmente em 48 a 72 horas). São utilizados meios de micobactérias como o de Lowenstein-Jensen; o meio de ágar dextrose Sabouraud com cloranfenicol; meio sintético de parafina; e recentemente o meio padrão para *Legionella*, ágar BCYE (*buffered charcoal yeast extract*) seletivo (detectando crescimento de *Nocardia* de três a cinco dias) e não seletivo, mostrando resultados superiores aos anteriores^(6,8).

O tratamento de escolha é feito com trimetoprim e com sulfametoxazol, na dosagem de 100mg/kg/dia e 50mg/kg/dia, respectivamente. Antes usava-se sulfonamida, 4 a 8g/dia. A melhora varia de 4 a 36 dias. A maioria dos pacientes deve ser tratada por um mínimo de seis meses a um ano, e até um ano e meio, para prevenir a recorrência da doença. Há, no entanto, diferenças consideráveis na susceptibilidade aos antibióticos entre os tipos de *Nocardia*, sendo o antibiograma de fundamental importância. Sugere-se, no caso de resistência ao esquema de escolha, a utilização de vários esquemas, como imipenem, imipenem com ampicilina, minociclina, e outros. Nos casos de intolerância, vários antibióticos são utilizados em substituição, como ampicilina, eritromicina, clindamicina e outros^(1-3,6,7,9,10).

Dentre os fatores que determinam maior mortalidade temos: se a doença é visceral com aparecimento em menos de três semanas; o fato dos pacientes estarem sob terapêutica por outra doença com corticóides e/ou quimioterápicos; se a doença é disseminada. Quanto a este último dado, trabalhos divergem muito quanto às taxas de mortalidade, 81%⁽¹¹⁾, 72%⁽⁸⁾, 48%⁽¹⁾; contra 38%⁽¹¹⁾ e 7,6%⁽¹⁾, quando a doença está restrita ao pulmão. A disseminação é de qualquer forma fator de mau prognóstico importante. Ocorre em igual frequência nos sadios e nos pacientes com outras doenças de base, não se correlaciona com idade, sexo ou com contagem de leucócitos. A disseminação é hematogê-

nica a partir de foco pulmonar e ocorre em 28 a 45% dos casos. Pele e SNC são os mais acometidos. A frequência de acometimento prepondera ora mais em um ora mais em outro, de acordo com as séries analisadas^(1,8). Não foi solicitada TC de crânio no caso descrito, visto acreditar-se que a piora do paciente era devida à piora do quadro pulmonar exclusivamente.

No caso clínico descrito, fica evidente a falência terapêutica antimicrobiana, constituída por ceftriaxona + clindamicina, em função da progressão das lesões pulmonares mostradas pelo exame radiológico seriado. A falta de identificação da espécie de *Nocardia* causadora da infecção relatada e a ausência do perfil de sensibilidade no antibiograma não permitiram melhor documentação deste caso clínico. Tal análise é de fundamental importância para o melhor conhecimento da epidemiologia da nocardiose em nosso meio.

REFERÊNCIAS

1. Wongthim S, Udompanich V, Charoenlap P, Punthumchinda K, Suwanagool P. Primary nocardiosis in Chulalongkorn Hospital. J Med Assoc Thai 1991;74:271-277.
2. Georghiou PR, Blacklock ZM. Infection with *Nocardia* species in Queensland. Med J Aust 1992;156:692-697.
3. Santamaria Saber LT, Figueiredo JFC, Santos SB, Levy CF, Reis MA, Ferraz AS. *Nocardia* infection in renal transplant recipient: diagnosis and therapeutic consideration. Rev Inst Med Trop São Paulo 1993;35:417-421.
4. Farina C, Boiron P, Goglio A, Provost E, the Northern Italy Collaborative Group on Nocardiosis. Human nocardiosis in northern Italy from 1982 to 1992. Scand J Infect Dis 1995;27:23-27.
5. Smego RA, Moeller MB, Gallia HA. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for nocardia. Arch Intern Med 1983;143:711-718.
6. Kerr E, Snell H, Black BL, Storey M, Colby WD. Isolation of *Nocardia* asteroides from respiratory specimens by using selective buffered charcoal-yeast extract agar. J Clin Microbiol 1992;30:1320-1322.
7. Pourmand G, Jazaeri SA, Mehraei A, Kalhori S, Afshar K. Nocardiosis; report of four cases in renal transplant recipients. Transplant Proc 1995;27:2731-2733.
8. Vickers RM, Rihs JD, Yu VL. Clinical demonstration of isolation of *Nocardia* asteroides on buffered charcoal-yeast extract media. J Clin Microbiol 1992;30:227-228.
9. Lo W, Rolston KVI. Use of imipenem in the treatment of pulmonary nocardiosis. Chest 1993;103:951-952.
10. Geisler PJ, Andersen BR. Results of therapy in systemic nocardiosis. Am J Med Sci 1979;278:188.
11. Preasant CA, Wiernik PH, Serpick AA. Factors affecting survival in nocardiosis. Am Rev Respir Dis 1973;108:1444.