

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

MARIA BERNADETE FERNANDES CHEDID

**ESTUDO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DAS INFECÇÕES
CAUSADAS POR NOCARDIA E SEU DIAGNÓSTICO**

Dissertação apresentada no Curso de Pós - Graduação em
Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, para obtenção do grau de Mestre

Professor orientador: Dr. Luiz Carlos Severo

Porto Alegre, março de 1995

DEDICATÓRIA

A meus pais, Mário e Beatriz, com muita gratidão.

A Aljamir, por compartilhar.

A meus filhos Márcio e Roberto.

HOMENAGEM ESPECIAL

Ao PROF. MÁRIO RIGATTO, caríssimo Mestre, por tornar possível a retomada da residência médica no Serviço de Cardio-Pneumologia da Enfermaria 29 da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e o estudo da Pneumologia nesse Curso de Pós-graduação.

Ao PROF. CARLOS ANTONIO M. GOTTSCHALL, preceptor de Residência médica, presença constante, estímulo científico diário e ética admirável, pelo apoio à realização desse Curso de Pós-Graduação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

APRESENTAÇÃO E AGRADECIMENTOS

RESUMO

SUMMARY

| | |
|---|--------|
| 1 - INTRODUÇÃO | p. 1 |
| 2 - OBJETIVOS..... | p. 20 |
| 3 - MATERIAL E MÉTODOS..... | p. 21 |
| 4 - RESULTADOS..... | p. 27 |
| 4.1 - Estudo clínico-radiológico de 17 casos de nocardiose | p. 28 |
| 4.2 - Casuística | p. 43 |
| 4.3 - Resultados do estudo comparativo entre a nossa série de 17 pacientes com infecção por <i>Nocardia spp</i> e as séries de Beaman e Presant: tabelas e testes de significância empregados..... | p. 88 |
| 5 - DISCUSSÃO | p. 104 |
| 5.1 - Apresentação clínico-radiológica da nocardiose..... | p. 104 |
| 5.2 - Imunodepressão | p. 111 |
| 5.3 - Transmissão nosocomial da nocardiose..... | p. 130 |
| 5.4 - Tratamento da nocardiose e exame da mortalidade..... | p. 135 |
| 6 - CONCLUSÕES | p. 144 |
| 7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | p. 146 |

LISTA DE ABREVIATURAS

DBPOC - Doença bronco-pulmonar obstrutiva crônica

LES - Lupus eritematoso sistêmico

SIDA - Síndrome de imunodeficiência adquirida

VD - Ventilatório - dependente

MSE - Membro superior esquerdo

LIE- Lobo inferior esquerdo

LID- Lobo inferior direito

DP- Derrame pleural

CT - Tomografia computadorizada

LSE - Lobo superior esquerdo

Ls.Ss. - Lobos superiores

SMX-TMP- Sulfametoxazol-trimetoprim

CDC - "Center for Diseases Control"

APRESENTAÇÃO E AGRADECIMENTOS

O presente trabalho surgiu de um encontro entre a Clínica e a Microbiologia. Como clínica, estagiando nos hospitais " Rochester Methodist " e "St. Mary's Hospital" da " MAYO CLINIC" em Rochester, MINNESOTTA, em 1991, deparei-me com elevado número de pacientes com infiltrações pulmonares infecciosas cuja anamnese revelava o uso de corticoesteróides previamente. Alguns casos discutidos nas reuniões de radiologia eram de pneumonia por actinomicetos, particularmente *Nocardia*.

Retornando a Porto Alegre, expressei ao Dr. Luiz Carlos Severo estas observações e a preocupação de que em nosso meio não estivéssemos fazendo o diagnóstico dessas infecções pulmonares que em outros ambientes pareciam tão freqüentes. E de que o uso de corticoesteróides pudesse aumentar o risco de infecção. Manifestando essa última impressão ao "chairman" de Pneumologia da "MAYO CLINIC", Dr. Edward C. Rosenow III, solicitei-lhe estatísticas do Serviço sobre o número e a natureza dos infiltrados pulmonares infecciosos em pacientes usando corticosteróides previamente, particularmente portadores de DBPOC. Muito gentilmente recebi sua resposta de que não possuía esses dados estatísticos da "Mayo Clinic " considerando um tema excelente para estudo.

Surgiu então a vontade de pesquisar as infecções por actinomicetos em nosso meio. Começamos a busca de casos, através de contato com colegas

de outros hospitais, microbiologistas e médicos pneumologistas e nefrologistas, a quem expressamos nossos agradecimentos : Vera Vieira , Lucélia Henn, Victor Petrillo, Antônio Monteiro, Aymoré Pureza Valente e Paulo Cauduro. Iniciamos então a tarefa de buscar os dados clínicos dos pacientes, recorrendo aos diversos hospitais de Porto Alegre, de onde provinham esses casos . Obtivemos, assim, 16 casos de actinomicose pulmonar; 14 casos de nocardiose pulmonar , 1 caso de nocardiose cerebral, 1 de nocardiose cutânea e 1 de micetoma por *Nocardia*; 4 casos de rodococose (dos quais 1 é de rodococose pulmonar). Esses casos constituíram-se em tema livre e mural apresentado por nós no I Simpósio de Micologia do Cone Sul (CHEDID *et al*, 1992; CORREA DA SILVA, M. *et al*, 1992) .

Nosso maior interêsse recaiu sôbre os casos de nocardiose , dos quais haviam sido publicados somente 5 casos, todos de nocardiose pulmonar, em Porto Alegre (PORTO, 1977; PETRILLO *et al*, 1978; HENN *et al*, 1986).

Incluímos em nosso estudo das infecções por *Nocardia* um caso de nocardiose cerebral, um de micetoma e outro de infecção cutânea configurando vários abscessos, como a maioria dos autores. Ao revisar essas infecções em nosso meio, observamos que LONDERO (1962) relatara o tratamento de micetomas por *N. brasiliensis* com sulfisoxazol; em 1986 novamente LONDERO, RAMOS, MATTE relataram 4 casos de micetomas por *Nocardia brasiliensis* em nosso estado. SARAÇA *et al* (1993) descreveram a evolução de um caso de micetoma por *N. asteroides* acompanhado por 9 anos de tratamento.

Obtendo a história clínica dos nossos pacientes com nocardiose observamos que, na sua maioria, eram portadores de doenças que causavam

diminuição da imunidade "per se" ou pelo uso de medicamentos imunossupressores, especialmente corticoesteróides. A hipótese de que os corticoesteróides pudessem favorecer a aquisição dessa infecção ficou mais clara, e iniciamos uma revisão da literatura sobre nocardiose. Rapidamente verificamos que a maior experiência da literatura em uma só instituição era justamente da "Mayo Clinic", reportando 25 casos entre 1972 e 1974, dos quais imunossupressão resultante de tratamento ou doença subjacente ocorrera em 17 pacientes (8 desses pacientes estavam em corticoterapia).

Observamos que a ocorrência de nocardiose parecia estar muito associada a pacientes com doenças subjacentes usando medicamentos imunossupressores, e assim nos perguntamos se a nossa experiência de 17 casos em Porto Alegre, ocorridos entre 1977 e 1991 diferia da experiência dos outros autores, em relação a características dos pacientes, demora do diagnóstico e resultados. **Queríamos conhecer o comportamento clínico dessa infecção que nos parecia predominantemente oportunística, mas que ocorria também em pacientes previamente hígidos.** Buscamos ajuda na epidemiologia clínica e na estatística, encontrando o apoio valioso e indispensável dos professores José Luiz Sperb, Drs. Mário Wagner e Bruce Duncan. A eles, nossos agradecimentos.

Gostaria de agradecer a todos aqueles que tornaram possível a realização desse trabalho: Dr. Pedro Dornelles Piccon, Dr. Carlos Fernando Rizzon, Dr. Nilton Brandão da Silva, Dra. Flávia Costa, Dr. Antonio L. B. Mostardeiro.

Meus agradecimentos àqueles com quem tive o privilégio de trabalhar e conviver, cujo estímulo me impulsionou sempre na busca do aperfeiçoamento

profissional e científico: Dr. Mário Rigatto, Dr. Nelson da Silva Porto, Dr. João Carlos Prolla, Dr. Bruno Carlos Palombini, Dr. Carlos Antônio M. Gottschall, Dr. Jorge Lima Hetzel, Dra. Vera B. Guirland Vieira.

Ao Dr. Edward C. Rosenow III , minha gratidão pela acolhida e incentivo.

Ao Dr. Phillip Nieburg, Chefe da "HIV-AIDS Division " do "CDC" de Atlanta, meus agradecimentos pela correspondência de 13 de fevereiro de 1995, confirmando que nocardiose em paciente HIV positivo não é doença que define SIDA pelos critérios de definição de caso atuais do "CDC" (REVISION ,1992).

Ao Dr. Mauro Régis da Silva Moura agradeço a leitura desses manuscritos e sua apreciação.

Finalmente agradeço ao meu orientador, Dr. Luiz Carlos Severo, a confiança que em mim depositou .

RESUMO

A observação das infecções por *Nocardia species* em pacientes de vários hospitais de Porto Alegre, RS, de 1977 a 1991 revelou 14 casos de nocardiose pulmonar; 1 caso de nocardiose cerebral; 1 caso de nocardiose cutânea e 1 caso de micetoma. Dos 17 casos, somente 2 pacientes (11,8%) não apresentavam nenhuma doença prévia à infecção por *Nocardia spp*. Os demais 15 pacientes (88,2%) apresentavam doenças ou fatores associados a essas doenças causadores de diminuição da imunidade celular, representando casos em que a nocardiose foi considerada uma infecção oportunística.

As doenças predisponentes mais freqüentes foram neoplasias, que incidiram em 6 pacientes (35%): doença de Hodgkin (1 paciente), linfoma e câncer do laringe (1 paciente), câncer de mama (2 pacientes), carcinoma brônquico (1 paciente) e neoplasia cerebral metastática indiferenciada (1 paciente). Cinco pacientes faziam uso de corticoesteroides em altas doses e 4 pacientes haviam usado radioterapia. Quimioterapia antitumoral estava sendo usada em 3 desses casos, também associada.

DBPOC incidiu em 6 pacientes (35%), porém somente em 1 caso foi a única doença subjacente. Em outros 2 casos foi associada a hepatite e, nos demais 3 casos foi associada a doenças imunodepressoras severas e ao uso de corticóide em altas doses. Dois pacientes (11,7%) eram portadores de transplante renal, em uso de altas doses de corticóides e quimioterapia antitumoral. Polimiosite ocorreu associada a neoplasia em 1 caso e em outro

foi a doença principal, que exigiu o uso de corticóides para seu tratamento. Tivemos 1 caso de esclerose múltipla em corticoterapia, 1 caso de LES em corticoterapia e quimioterapia antitumoral e 1 caso de SIDA. Diabetes muito provavelmente ocorreu como consequência de corticoterapia em 3 pacientes. Corticoterapia foi a condição associada imunodepressora mais prevalente, pois foi usada em 11 pacientes (64,7%) e quimioterapia antitumoral em 6 casos (35,0%).

A apresentação radiológica mais frequente da nocardiose pulmonar foi infiltração pulmonar ou consolidação (71,4%), seguida de cavitação (57,0%) e nódulos pulmonares (21,4%).

Comparamos a nossa série de 17 pacientes com as séries da literatura, especialmente com a série de PRESANT *et al* (que em 1973 estudaram fatores influenciando a mortalidade de 147 pacientes com nocardiose) para avaliar diferenças e semelhanças estatisticamente significativas. Foram utilizados o teste "T" de Student para comparação de médias, o teste do Qui-quadrado para comparação de proporções de indivíduos e, quando a menor frequência esperada foi inferior a 5, usou-se o teste exato de Fisher.

Concluimos que as infecções por *Nocardia species* em Porto Alegre se assemelham à experiência de outros autores da literatura, quanto à sua apresentação clínico-radiológica; quanto às doenças e fatores imunodepressores prévios do hospedeiro; quanto ao aspecto de transmissão nosocomial entre portadores de transplante renal e quanto à evolução dos casos para cura ou óbito; com as características de que a nocardiose em nossa série foi uma infecção significativamente mais oportunística ($P < 0,05$) do que para Presant *et al* (1973), o que se deve principalmente ao número

significativamente maior ($P < 0,05$) de pacientes com neoplasias e em tratamento com drogas imunossupressoras em nossa série; de que a incidência de nocardiose do SNC e conseqüentemente de nocardiose sistêmica em nossa série foram significativamente menores ($P < 0,05$), provavelmente devido à não sistematização do uso da tomografia computadorizada cerebral em nossos casos com sintomas neurológicos.

A mortalidade dos nossos 17 pacientes com nocardiose (46,7%) foi percentualmente menor do que a mortalidade de PRESANT et al (59,0%), embora não significativamente menor ($P < 0,05$). Mas nossa mortalidade não foi maior, apesar de nosso grupo ser constituído significativamente ($P < 0,05$) por pacientes mais imunocomprometidos. Isso sugere que outros fatores tenham influenciado nossos resultados, tendendo a diminuir nossa mortalidade; entre eles, provavelmente, o diagnóstico feito mais precocemente e a influência de cepas menos patogênicas ou até mesmo espécies menos invasivas de *Nocardia* em nossa série, por nós identificadas somente como *Nocardia spp.*

A nossa mortalidade (46,7%) foi semelhante à mortalidade de 42,4% obtida num grupo de 643 pacientes imunodeprimidos de um total de 1000 casos de nocardiose revisados desde 1950 por BEAMAN & BEAMAN(1994), em contraste com a mortalidade de apenas 19,8% no grupo de pacientes não imunodeprimidos, em que nocardiose foi uma infecção primária, confirmando que o fator que mais influencia na evolução da doença é a condição imune do hospedeiro. Esses dados confirmam a coincidência dos achados obtidos em nossa experiência de nocardiose em Porto Alegre, RS, 1977-1991.

SUMMARY

Infections by *Nocardia species* observed in 17 patients from many hospitals in Porto Alegre (RS), from 1977 to 1991 showed 14 cases of pulmonary nocardiosis; one case of cerebral nocardiosis; one case of cutaneous nocardiosis and one case of mycetoma. From these 17 cases, only 2 patients (11,8%) were previously healthy. The remaining 15 patients (88,2%) had underlying previous diseases or predisposing factors, representing cases of opportunistic nocardial disease. The most frequent predisposition for nocardial infection was malignancy, that occurred in 6 patients(35,0%) : Hodgkin's disease(1 patient), lymphoma and cancer of the larynx (1 patient), breast cancer (2 patients) , lung cancer(1 patient) and cerebral metastatic cancer (1 patient). Five patients were taking corticosteroids in high doses and four of them had done radiotherapy . Antineoplastic therapy was associated in three patients.

Six patients had COPD previously, but in only one of them it was the main disease; in the remaining cases, it was associated to hepatitis(2 patients), cancer(1 patient), AIDS(1 patient), multiple esclerosis and corticosteroid therapy (1 patient).

In our nocardiosis series there were 2 renal transplant recipients (11,7%) taking corticosteroids in high doses and antineoplastic therapy . Diabetes steroid-induced occurred in 3 patients. Polimiosites occurred in 1 cancer patient and in another patient who needed to use corticosteroids for its treatment. We had 1 patient with multiple esclerosis on corticosteroids, 1 patient with SLE on corticosteroids and antineoplastic therapy , too; and finally, 1 patient with AIDS.

Corticotherapy was the most frequent predisposing factor to nocardiosis in our series, for it was used in 11 patients (64,7%) before nocardiosis. Antineoplastic therapy was done in 6 patients (35,0%).

The most common Roentgen patterns were pulmonary infiltrates or consolidations (71,4%), pulmonary cavitation (57,0%) and pulmonary nodules(21,4%).

Since meaningful patterns of disease can be observed only in large samples of patients, we have preferred to compare our sample of 17 patients to the 147 reported cases collected from the medical literature by *PRESANT et al* (1973), who studied factors affecting the mortality. Statistical analysis were performed using Student "T"test, Chi squared test and Fisher exact test in order to evaluate the similarities and differences statistically significant.

We have concluded that infections caused by *Nocardia species* in Porto Alegre(RS) are very similar to that reported in the literature : as to the clinico-radiological presentation; as to underlying diseases and predisposing factors prior to nocardiosis; as to the aspects of nosocomial transmission among transplant recipients and the outcome . There was a larger group of cancer patients on steroids and on antineoplastic therapy in our series ($P<0,05$) in comparison to *Presant's* 147 patients, and in consequence nocardiosis is a more opportunistic infection to us. The incidence of SNC nocardiosis and systemic nocardiosis in our series was significantly smaller ($P<0,05$) probably because we haven't done brain CT in all our patients who have had neurologic symptoms.

Although the mortality rate of our sample of 17 patients with nocardiosis (46,7%) was percentually smaller than the mortality rate of *Presan et al* (59,0%),

this difference is not significantly smaller ($P < 0,05$). Despite of that, our mortality rate is not higher than his, even our series of patients being significantly more immunocompromised than his ($P < 0,05$). This suggests that other factors might have affected our better results, diminishing our mortality rate. Among them are probably the diagnosis made earlier in our series ($P < 0,01$) and the influence of less pathogenic strains of *Nocardia* or even less invasive species of *Nocardia* which were identified by us only as *Nocardia spp.*

Our mortality rate (46,7%) was similar to the one obtained in 643 immunodepressed patients (42,4%) from a total of 1000 cases with nocardiosis reviewed since 1950 by BEAMAN and BEAMAN (1994); contrasting to the mortality of only 19,8% in the group of non-immunodepressed patients, where the nocardiosis was a primary infection, confirming that the fact which most influences the evolution of the disease is the immune condition of the host. These data show the similarity between our experience of 17 cases of nocardiosis occurred in Porto Alegre, RS (1977-91) and that reported by the literature.

1 - INTRODUÇÃO

Em 1882 Robert Koch divulgou à comunidade médica o agente etiológico da tuberculose, que chamou *Bacterium tuberculosis*, o qual, em 1886 foi rebatizado de *Mycobacterium Tuberculosis* por Lehmann e Neumann. Em 1888, na ilha de Guadeloupe, Edmund Nocard isolou um organismo aeróbico e filamentosos de lesões de gado sofrendo de uma doença granulomatosa com múltiplos abscessos e fístulas, envolvimento pulmonar e eventualmente morte ("bovine farcy"), que inicialmente chamou de *Streptothrix farcinica*. Trevisan em 1889 nomeou este microrganismo de *Nocardia farcinica* criando o gênero *Nocardia* para acomodar essa espécie de Nocard.

| DATA | AUTOR | ACHADO |
|------|-----------|--|
| 1889 | Trevisan | Criou o gênero <i>Nocardia</i> |
| 1890 | Eppinger | Identificou em humano com doença pulmonar e abscessos cerebrais microrganismo aeróbico, Gram-positivo, ácido-resistente rebatizado de <i>Cladothrix asteroides</i> |
| 1896 | Blanchard | Rebatizou-o como <i>Nocardia asteroides</i> |

Devido à confusão acerca da identificação do isolamento original de Nocard, que até então representava o gênero, e também devido às evidências de que o gênero *Mycobacterium* também poderia causar

bovine farcy" , a identificação de *N. farcinica* foi posta em dúvida. Como resultado disso, *N. farcinica* foi oficialmente removida como espécie-tipo , e o organismo isolado por Eppinger, *N. asteroides* , foi então designado a nova espécie-tipo para o gênero *Nocardia*.

| DATA | AUTOR | ACHADO |
|------|---------------------------------|--|
| 1909 | Lindenberg | Criou a espécie <i>Discomyces brasiliensis</i> |
| 1913 | Castellani & Chalmers | Rebatizaram como <i>Nocardia brasiliensis</i> |
| 1924 | Snijders | Isolou <i>Nocardia otitidiscaviarum</i> |
| 1927 | ¹ Pijper & Pullinger | Descreveram <i>N. transvalensis</i> |

Originalmente pensava-se que *Nocardia spp* eram fungos que raramente causavam doença em humanos; contudo está claramente reconhecido que *Nocardiae* são bactérias relativamente comuns, causadoras de uma variedade de problemas clínicos em humanos e outros vertebrados. São actinomicetos filogeneticamente relacionados a *Corynebacterium*, *Mycobacterium* e *Rhodococcus*, de quem devem ser diferenciados. São bactérias Gram-positivas filamentosas que formam ramificações, as quais se fragmentam em elementos cocóides ou arredondados. A extensão dos filamentos, das ramificações laterais e a uniformidade do processo de fragmentação depende das condições da

¹Pijper & Pullinger apud McNEIL *et al*, 1992.

cultura. O exame das colônias crescidas em meio de cultura sólido mostra hifas aéreas. *Nocardia spp* têm ácido-resistência variável, e são estritamente aeróbicas (BEAMAN & BEAMAN, 1994).

A espécie-tipo é *N. asteroides*, a qual, juntamente com *N. brasiliensis*, *N. farcinica*, *N. otitidiscaviarum*, *N. nova*, e *N. transvalensis* causam uma variedade de doenças nos animais e nos humanos, imunocomprometidos ou não. A espécie *N. otitidiscaviarum* é também chamada de *N. caviae* desde 1935 graças a Erikson (RIPPON, 1988).

N. asteroides, *N. farcinica*, *N.nova*, *N. brasiliensis* e *N. otitidiscaviarum* são patógenos primários causadores de doença na população em geral; contudo, esses organismos são mais freqüentemente reconhecidos como patógenos oportunistas em indivíduos com uma doença ou condição patológica subjacente (BEAMAN & BEAMAN, 1994).

Recentemente WALLACE *et al* (1990) mostraram que 19% dos 200 isolamentos de *N. asteroides* de diferentes fontes geográficas eram resistentes a cefotaxime e cefamandole. Estudos dos fenótipos revelaram que esses isolamentos eram relativamente homogêneos, combinando com descrições prévias e cepas de referência da espécie *N. farcinica*. Esse trabalho foi um marco no estudo da *N. farcinica*, pois foi a primeira vez que se reconheceu um padrão de resistência a antimicrobianos específico para *N. farcinica*, confirmando o conceito prévio de que os padrões de resistência de *N. asteroides* poderiam estar associados com um grupo taxonômico específico.

WALLACE *et al* (1991) , posteriormente mostraram um segundo comportamento dos 223 isolamentos identificados por técnica padrão como *N. asteroides* , o qual se caracterizou por susceptibilidade à ampicilina e eritromicina. Esse padrão foi visto em 17% dos 223 isolamentos. Bioquimicamente esses isolamentos eram relativamente homogêneos e idênticos à cepa-tipo de *N. nova* e sua prévia descrição.

McNEIL *et al* (1992a) revisam uma nova espécie : *N. transvalensis*, que já havia sido diagnosticada como agente de pneumonia numa menina de 9 anos, natural de Barbados (BAGHDADLIAN *et al* ,1989). Fizeram um levantamento dos isolamentos referidos ao "Center for Diseases Control" (CDC) de Atlanta (EUA) entre janeiro de 1981 até janeiro 1990, encontrando 15 isolamentos de pacientes , sendo que 4 desses eram de um laboratório australiano. Um décimo-sexto caso de um laboratório australiano foi incluído. Foi observado que *N. transvalensis* causou infecção em 10 pacientes e colonização em 2. De 8 pacientes com nocardiose pulmonar primária ou infecção disseminada , 6 tinham doença subjacente do sistema imunológico ou estavam recebendo terapia imunossupressora. Dos pacientes com infecção disseminada, 3 foram a óbito.Em 1993 SCHIFF *et al* relataram caso de nocardiose linfocutânea "primária"causado por *N. transvalensis*.

É importante frisar que a espécie *N. asteroides* provavelmente consiste de vários subtipos e/ou espécies, que incluem *N. asteroides* "sensu stricto" , grupo em que foram identificadas vários sorotipos e biotipos, *N. farcinica* e *N. nova*. As outras espécies patogênicas de

Nocardia parecem ser taxonomicamente mais homogêneas e incluem *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*, (*N. caviae*) e *N. transvalensis* (BEAMAN & BEAMAN, 1994)

Em humanos, cerca de 80% dos casos de nocardiose pulmonar e sistêmica são causados por *N. asteroides*, 15% são causados por *N. brasiliensis*, 4% por *N. otitidiscaviarum* e somente 1% por outras espécies de *Nocardia* (BEAMAN, 1993). Esse padrão é diferente para a infecção cutânea e subcutânea, em que *N. brasiliensis* é reconhecida mais freqüentemente, sendo também na maioria das vezes a responsável pela forma esporotricóide (BERD, 1973; SMEGO & GALLIS, 1984; BOURÉE & BOIRON, 1991; BOTTEI *et al*, 1994; BEAMAN, 1993) - apesar de que *N. caviae* e *N. farcinica* também já foram identificadas como agente etiológico da forma esporotricóide (GIROUARD *et al*, 1987; BRIGOUT, PAUL, DEGROOTE, 1993; GRANIER *et al*, 1994). Idem *N. transvalensis* (SCHIFF *et al*, 1993).

A infecção pulmonar por *Nocardia* é a forma mais comum de nocardiose. O envolvimento do pulmão ocorre com muito mais frequência do que a doença da pele, o que é relatado pela maioria dos autores, numa porcentagem de 75% e 20% respectivamente. A infecção pulmonar pode ser subclínica ou manifestar-se por infiltrado pulmonar progressivo, configurando pneumonia ou tornar-se circunscrita em um abscesso pulmonar. Ocorre muito freqüentemente escavação. O quadro clínico e patológico na nocardiose pulmonar confunde-se muito freqüentemente com tuberculose pulmonar, neoplasias, infecções piogênicas, actinomicose e

uma variedade de infecções fúngicas pulmonares. A infecção pulmonar pode manter-se localizada; porém, em cerca de 20 a 25% dos casos, atinge a corrente sanguínea, disseminando-se para outras regiões do corpo (PETERSEN, HUDSON, SULLIVAN, 1978; MCNEIL *et al*, 1992 b; GEISELER & ANDERSEN, 1979; BEAMAN, 1993).

A nocardiose cutânea primária resulta de um traumatismo na pele com a inoculação do microrganismo nos tecidos. Uma variedade de manifestações pode resultar: piodermite, celulite, abscesso único ou múltiplos, pústulas, ulcerações cancriformes (similares à infecção estafilocócica). A disseminação dessa lesão inicial é comumente por extensão direta; contudo, pode ocorrer disseminação hemática ou linfática na forma esporotricóide. Ou após a inoculação pode ocorrer micetoma ou a nocardiose cervico - facial (BOURÉE & BOIRON, 1991).

É tradicionalmente aceito que a infecção por *Nocardia* ocorra a partir do solo para o homem por inalação ou pela inoculação na pele. Há relatos de infecção linfocutânea por *N.brasiliensis* transmitida por arranhadura de gato (SACHS, 1992; BOTTEI, 1994). O'CONNOR & DIRE (1992) relataram um caso de nocardiose cutânea em um homem de 26 anos, esplenectomizado, que teve várias picadas de insetos na perna com formação de pústulas, linfangite e adenopatia inguinal. O cultivo do material dessas lesões evidenciou *N. brasiliensis*.

Outro relato, feito pelo "CDC" de Atlanta, nos conta sobre um surto de nocardiose cutânea ocorrido numa clínica de imunoterapia para câncer nas Bahamas (CUTANEOUS...1994). Nesse surto a fonte da nocardiose

parece ter sido injeções subcutâneas de soroproteína humana utilizadas como imunoterapia para câncer. Surgiram abscessos nos locais das injeções em 16 pacientes, nos quais em 7 casos foi identificado *Nocardia asteroides*. Um desses pacientes teve também pneumonia pelo mesmo microrganismo.

Há recentes relatos de casos de nocardiose cutânea em pacientes HIV positivos por *N. nova* (SCHIFF, McNEIL, BROWN, 1993); por *N. farcinica* em paciente não imunocomprometido (SCHIFF *et al*, 1993); e em paciente em corticoterapia (GRANIER *et al*, 1994).

O micetoma é a manifestação mais comum da nocardiose primária cutânea, que inicia no local da lesão da pele por um nódulo relativamente indolor. Dentro de semanas e até meses, constitui-se aí uma endureção por uma massa granulomatosa que pode invadir músculos e ossos, com a formação de fístulas que drenam material purulento e ocasionalmente grânulos "sulfúricos". As áreas do corpo mais comumente afetadas são os pés e mãos, devido à facilidade de adquirirem ferimentos. Os micetomas são, na sua maioria, causados por *N. brasiliensis*, embora *N. caviae* (SAUL *et al*, 1987) e *N. asteroides* também possam causá-los (BERD, 1973; DIAMOND & BENNETT, 1973; CAUSEY & SIEGER, 1974; GIROUARD *et al*, 1987; BATTISTA, HUYSMAN, CUNHA, 1990; HIRONAGA, WATANABE, 1990; SARAÇA *et al*, 1993). Mais recentemente foi reportado um caso de micetoma por *N. transvalensis* em um homem não imunocomprometido com duração de 4 anos que curou com cirurgia e SMX-TMP (MIRZA & CAMPBELL, 1994).

A forma "esporotricóide" é a doença linfocutânea, na maioria das vezes causada por *N. brasiliensis*, que pode resultar de uma lesão da pele por abrasão ou puntura (ex: um teste por puntura), onde se desenvolve uma lesão purulenta ou úlcera crostosa (pioderma). Surgem nódulos vermelhos, quentes e dolorosos ao longo dos linfáticos, com adenopatia regional, de maneira que o quadro parece idêntico à esporotricose. BRIGOUT, PAUL, DEGROOTE, (1993) recentemente relataram um caso de nocardiose cutânea primária devido a *N. farcinica* em paciente cujo sistema imunológico é normal e YANG (1993) também relatou um caso de nocardiose cutânea por *N. caviae* em paciente não imunocomprometido.

A infecção pode disseminar-se a partir de qualquer uma das portas de entrada, dando "metástases" por via hemática ou linfática para qualquer órgão do corpo, inclusive a pele. Nesse último caso produz lesões cutâneas indistinguíveis das lesões primárias, porém, apresentando-se múltiplas e disseminadas. A doença disseminada é quase sempre devida a *Nocardia asteroides* mas cada vez mais tem sido relatada por *N. brasiliensis* (MAHVI, 1964; BERD, 1973) e *N. caviae* (CAUSEY, ARNELL & BRINKER, 1974; CAUSEY & SIEGER, 1974). O tropismo principal da *Nocardia* é pelo SNC, seguindo-se a pele, olhos, rins, articulações, ossos e coração (BEAMAN & BEAMAN, 1994).

BEAMAN, B.L. & BEAMAN, L. (1994), fazendo um levantamento de 1050 casos de nocardiose relatados na literatura obtiveram 238 casos (22,7%) com acometimento do SNC. Em 38,2% dos casos essas infecções

envolviam **somente** o SNC , **sem nenhuma evidência de infecção em qualquer outro órgão**. Além disso, observando os 238 casos descritos, 100 casos (42%) ocorreram em pacientes previamente hígidos, sem fator predisponente identificável para infecção por *Nocardia spp*. Baseados nesses dados, combinados com observações experimentais por eles mesmos realizadas em animais, **os autores propõem que *Nocardia spp* sejam considerados como patógenos primários do SNC, especialmente do cérebro.**

O diagnóstico laboratorial de nocardiose é suspeitado sempre que à coloração de Gram apareçam filamentos delicados Gram- positivos, de 0,5 a 1.0 microns de diâmetro. *Nocardia* é facilmente vista à coloração de Kinyoun, que avalia a ácido-resistência fraca, porém pode às vezes ser vista à coloração de Ziehl-Neelsen. Cresce aerôbicamente em temperaturas variadas em meio simples de cultivo , em meio para bactérias, fungos e micobactérias. *Nocardia* podem crescer em 48 horas, mas geralmente levam de 5 dias a 3 semanas. Acredita-se que muitas vezes não é feito o diagnóstico porque os cultivos são lidos após 3 dias de incubação, e como geralmente nesse prazo ainda estão negativos, são desprezados como tal.No meio de Lowenstein-Jensen as colônias de *Nocardia* podem ser indistinguíveis de algumas micobactérias atípicas. Contudo, na lâmina as micobactérias são fortemente ácido-resistentes e não mostram ramificações.

Raramente se conseguem culturas positivas de *Nocardia spp* no sangue como ROBERTS , BREWER E HERMANS(1974) o fizeram usando

meio de cultura para fungos. Alguns autores aconselham obter culturas em meio para micobactérias e fungos por 4 semanas para melhor identificar *Nocardia* (JAWALY, HOROWITZ, WORMSER, 1992). GUGNANI, UNAOGU, EMERUWA (1991) recomendam o uso da técnica de alça de parafina para o isolamento de *Nocardia spp* do escarro, a qual consideraram superior à cultura em glicose-ágar.

Originalmente se diferenciam as espécies de *Nocardia* com base em testes fisiológicos simples que ainda hoje são usados, os quais não diferenciam *N. asteroides* "senso stricto" de *N. farcinica* e *N. nova*. Somente combinando informações provenientes de vários laboratórios por métodos como análise de antibiogramas, quimiotaxia, taxonomia numérica, estudos de DNA e estudos sorológicos é que foram observados subgrupos de *N. asteroides*. Dois desses subgrupos obtidos desse complexo de *N. asteroides* foram reconhecidos como novas espécies : *N. farcinica* e *N. nova* (WALLACE *et al* , 1990 e 1991).

Técnicas para o diagnóstico sorológico da infecção por *Nocardia spp* estão sendo desenvolvidas desde a década de 60.

BOIRON e PROVOST em 1988 e 1990 relataram o uso de um antígeno para o diagnóstico sorológico da nocardiose : algumas proteínas extracelulares secretadas por *Nocardia species*, (as proteínas 54 e 55kDa) são marcadores antigênicos úteis que permitem o sorodiagnóstico de pacientes que desenvolvem doença devido à infecção por *Nocardia spp*.

Porém KJELSTROM² demonstrou que alguns pacientes com

² KJELSTROM *apud* KJELSTROM & BEAMAN, 1993

nocardiose confirmada por cultura não tiveram uma resposta demonstrável contra o antígeno 55/54kDa em teste de "imunoblot". Contudo, a maioria desses indivíduos tinham anticorpos contra outros antígenos secretados por *Nocardia*, os quais pareceram ter valor diagnóstico.

A partir desse estudo, por reconhecer que nenhum teste sorológico isolado era suficiente para distinguir as infecções por *Nocardia spp* KJELSTROM & BEAMAN (1993) desenvolveram um painel de testes para o seu reconhecimento, o qual compreende várias técnicas sorológicas, preparados com antígenos de *N. asteroides* GUH-2, testando-os no soro em 345 indivíduos, mostrando excelente sensibilidade e especificidade para casos comprovados por cultura de infecção por *Nocardia spp*.

Mais recentemente ainda LUNGU *et al*(1994) relatam o uso da reação em cadeia da polimerase ("PCR- polimerase-chain-reaction") combinada com "RFLP" (análise do DNA amplificado) como método útil na diferenciação entre *Nocardia species* e *Mycobacterium species* de crescimento rápido.

O diagnóstico de nocardiose requer que o microrganismo seja isolado do paciente. A identificação da espécie requer os testes bioquímicos apropriados, realizados por laboratório reconhecido. Se for isolada uma colônia de *Nocardia spp* de um paciente sintomático, esse achado deve ser valorizado, pois as espécies patogênicas de *Nocardia* não são parte da flora normal nem tampouco contaminantes de laboratório; um isolamento feito no escarro não tem o mesmo significado de um isolamento no líquido, e por isso deverá ser pelo menos repetido, enquanto

o paciente com suspeita de nocardiose do SNC deverá ser imediatamente tratado (BEAMAN & BEAMAN, 1994).

Tanto a resistência inata quanto a imunidade adquirida do hospedeiro têm importante papel no combate à infecção por *Nocardia*.

A resistência natural à infecção parece ser alta, pois ocorre contato freqüente com o organismo no ambiente, sem necessariamente causar doença. As barreiras naturais do hospedeiro incluem a pele, ação mucociliar da árvore tráqueo brônquica e a fagocitose pelos macrófagos alveolares.

Tão logo rompa as barreiras normais do organismo, as nocardias encontram fagócitos "profissionais", que são os neutrófilos polimorfonucleares e o sistema fagocítico mononuclear. Todas as cepas de nocardia são facilmente fagocitadas pelos macrófagos alveolares, mesmo na ausência do complemento. O destino intracelular dos microrganismos, contudo, depende da cepa do organismo (virulenta ou não) e da condição metabólica específica das células dessa cepa quando foram fagocitadas (se estavam na fase estacionária ou logarítmica de crescimento). Assim, células de cepas virulentas de *N. asteroides* não são destruídas após a fagocitose, mas, em vez disso, elas se multiplicam rapidamente no interior desses fagócitos, causando destruição do macrófago. Ao contrário, as cepas relativamente menos virulentas são mortas logo após a fagocitose. Com outras cepas, ocorre dano da parede celular dos microrganismos e esses podem persistir por longos períodos de tempo dentro dos macrófagos. Por isso, cepas patogênicas de *Nocardia* são patógenos facultativos

intracelulares. O crescimento das bactérias dentro dos macrófagos resulta na produção de uma resposta inflamatória onde se encontram leucócitos polimorfonucleares, linfócitos e acúmulo de macrófagos levando à formação de abscesso. Ocasionalmente forma-se um granuloma (BEAMAN, 1977; FILICE *et al*, 1980).

Os mecanismos de patogênese são complexos e não inteiramente entendidos, incluindo a capacidade de neutralizar as atividades microbicidas do hospedeiro. Macrófagos ativados e linfócitos T específicos constituem os maiores mecanismos da resistência do hospedeiro à infecção por *Nocardia* , enquanto linfócitos B e imunidade humoral não parecem ser tão importantes (BEAMAN & BEAMAN, 1994). Alguns autores observaram que os neutrófilos formam uma primeira linha de defesa contra *Nocardia* , inibindo seu crescimento, porém, neutropenia somente ou desordens puras dos neutrófilos não são reconhecidamente fatores de risco para nocardiose (FILICE & NIEWOEHNER, 1987). Estudos *in vitro* concluíram que a presença das células T é essencial para que os macrófagos matem as cepas virulentas de *Nocardia* (DAVIS-SCIBIENSKI & BEAMAN, 1980; DEEM, BEAMAN, GERSHWIN, 1982). Doenças que se manifestam com disfunção da imunidade celular são o grupo de maior fator de risco para o desenvolvimento de nocardiose (YOUNG, ARMSTRONG, BLEVINS, 1971).

Em pacientes infectados pelo HIV a depleção de linfócitos CD4 e o efeito do vírus nos monócitos, ao perturbar sua quimiotaxia e a apresentação do antígeno para os linfócitos são fatores que podem facilitar a nocardiose (JAVALY *et al*, 1992).

Os receptores de transplante renal, cuja terapia imunossupressora e uremia contribuem para a supressão da função imune celular, têm grande risco de infecção. A terapia imunossupressora requer altas doses de corticoesteróides, os quais causam distúrbios na função dos leucócitos, linfócitos e monócitos (FAUCI, DALE, BALOW, 1976). Além disso, o uso de azatioprina causa supressão da função dos linfócitos "T-helper" e neutropenia (BERGE *et al*, 1982).

Antes da disponibilidade da ciclosporina os pacientes de transplante cardíaco tinham uma alta incidência de infecção por *Nocardia* (HOFLIN *et al*, 1987).

Outros pacientes suscetíveis a nocardiose são os que têm alteração do sistema imunológico ou retículoendotelial como leucemia (CRAIG, 1981), linfoma, pancitopenias, função leucocitária anormal; disgamaglobulinemias, doença crônica granulomatosa da infância, síndrome de Cushing e corticoterapia, conforme relatado nas maiores séries da literatura (MURRAY *et al*, 1961; PRESANT *et al*, 1973; PALMER *et al*, 1974; BEAMAN *et al*, 1976).

Uma série de doenças crônicas têm sido associadas com infecção por *Nocardia*: DBPOC está presente em mais de 12%. Tuberculose, incluindo micobacterioses não tuberculosas, tem sido observada em mais de 6% dos casos. Diabete tem sido vista entre 4 a 31% dos casos, trauma prévio ou cirurgia em 3% e neoplasias entre zero a 44% (WEED *et al*, 1955; HOSTY *et al* 1961; MURRAY *et al*, 1961; HATHAWAY & MASON, 1962;

STEIN, ESTRELLADO, JUDD, 1962; PRESANT *et al*, 1973; PALMER *et al*, 1974; BEAMAN *et al*, 1976; SIMPSON *et al*, 1981).

Doenças crônicas não infecciosas geralmente associadas ao uso de corticosteroides incluindo LES, doença mista do colágeno, artrite reumatóide e doença inflamatória do colon ocorrem em 5% (HATHAWAY & MASON, 1962; NEU *et al*, 1967; SANTEN & WRIGHT, 1967; GOREVIC, KATLER, AGUS, 1980).

Muitos pacientes com nocardiose não têm defeito, tanto *in vivo* como em testes *in vitro* tanto na imunidade humoral como celular, o que nos indica que *Nocardia* também pode ser um patógeno primário (PRESANT *et al*, 1973; PALMER *et al*, 1974; BEAMAN *et al*, 1976; CURRY, 1980, BEAMAN & BEAMAN, 1994).

BEAMAN & BEAMAN (1994), ao analisar *Nocardia spp* como um patógeno com forte tropismo pelo SNC propõe que a nocardiose do SNC seja classificada como uma infecção primária, especialmente quando ocorre no cérebro. Experiências realizadas em animais levam estes autores a postular que infecção cerebral assintomática por *Nocardia spp* em humanos possa causar doenças degenerativas cerebrais.

O aparente aumento do número de infecções por *Nocardia* se deve a alguns fatores; dentre eles, provavelmente, o aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos e uma maior preocupação com a etiologia das infecções; mas também acredita-se haver um aumento real do número de pacientes infectados por haver mais pacientes com neoplasia usando antiblásticos e corticóides em altas doses; pelo crescimento dos transplantes a cada ano

e mais recentemente devido ao aumento do número de pacientes com SIDA, embora a incidência de nocardiose nesse último grupo se mantenha ainda entre 1 a 2% (BEAMAN, 1993).

VANDERSTIGEL *et al* (1986) descreveram um paciente que fazia uso de heroína injetável que contraiu nocardiose pulmonar. Recentemente foi identificado um abscesso cerebelar por *Nocardia* em paciente que fazia uso de drogas injetáveis (HERSHEWE, DAVIS, BICKNELL, 1988).

Além de ser confundida eventualmente com tuberculose, a nocardiose pode ocorrer associada à tuberculose em pacientes imunodeprimidos (SIMPSON *et al* 1981) ou até mimetizá-la em pacientes HIV positivos ou com SIDA (HOLTZ, LAVERY, KAPILA , 1985; LYNN, WHITE, WEBER, 1989 ; AISU *et al*, 1991; JAVALY *et al* , 1992).

Se a nocardiose permanece localizada e restrita ao pulmão a resposta à quimioterapia é geralmente boa, especialmente se o diagnóstico é feito logo. Porém, quando ela é progressiva e está disseminada, é consenso na literatura até esse momento que geralmente não há boa resposta ao tratamento medicamentoso e a mortalidade se eleva; especialmente quando há infecção do SNC, quando a taxa de mortalidade fica entre 50% e 80%, apesar do tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim e de cirurgia associada ou não (MURRAY *et al* , 1961, PRESANT *et al*, 1973; PALMER *et al*, 1974; BEAMAN,1976; WREN, SAVAGE, ALFORD, 1979; GEISELER *et al* , 1979 b)

A experiência clínica até agora tem mostrado que as sulfonamidas constituem-se nos antibióticos de escolha para o tratamento da nocardiose,

apesar de não haver estudos controlados comparando-se as sulfonamidas com outros agentes (PALMER *et al* , 1974; SIMPSON *et al* , 1981; WALLACE *et al* , 1982 ; SMEGO, MOELLER, GALLIS, 1983). Alguns autores recomendam administrar de 4 a 12 g/dia para se obter níveis séricos de 12-15 mg/dl até que ocorra melhora clínica (ou por 6 semanas), seguido de tratamento prolongado com doses mais baixas (CURRY, 1980; WILSON *et al* , 1989). Sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) é considerado o tratamento de escolha para nocardiose devido à sua excelente penetração no sistema nervoso central e noutros compartimentos corporais e à facilidade de obter níveis séricos e teciduais por via oral (GEISELER *et al*, 1979 a), embora não haja evidências clínicas de que essa combinação seja superior às sulfonamidas isoladamente. Em casos de nocardiose do SNC e/ou nocardiose não responsiva, o uso de amicacina e das cefalosporinas tem sido tentado com algum sucesso; apesar disso, seu uso no tratamento da nocardiose do SNC ainda não está estabelecido definitivamente. (BACH, MONACO, FINLAND, 1973; WREN *et al*, 1979; PETERSEN, E.A. *et al*, 1983; COCKERILL *et al*, 1984; FILICE, 1987).

Em pacientes com SIDA a nocardiose parece ser uma doença que responde ao tratamento, até mesmo mais facilmente do que a tuberculose (JAVALY *et al* ,1992).Infelizmente em mais de 50% dos pacientes HIV - positivos tratados com regimes que contêm sulfa há o aparecimento de reações adversas que exigem sua suspensão. O uso empírico de minociclina ou amicacina é advogado por alguns autores devido seu sucesso em modelos experimentais e em relatos clínicos da literatura

(BACH, MONACO , FINLAND, 1973 b; WREN, SAVAGE, ALFORD, 1979; PETERSEN *et al* , 1983 b ; COCKERIL *et al* ,1984; KIM *et al* , 1991 b)

É consenso entre os autores a manutenção de um tratamento prolongado (GEISELER & ANDERSEN, 1979) para evitar a recorrência da doença, particularmente em pacientes imunodeprimidos. Em pacientes HIV - positivos é prudente manter o tratamento indefinidamente.

Em infecções menores é recomendado que a terapia seja mantida por 2 a 3 meses ou por 6 semanas depois da resolução da doença. Para infecções mais importantes, o tratamento deve ser mantido por 1 ano ou mais (FILICE & SIMPSON, 1984)

É consenso a profilaxia com SMX-TMP para receptores de transplante renal de centro de transplante cuja taxa de nocardiose seja maior que 3% (WILSON *et al* , 1989). Já a profilaxia com SMX-TMP para pneumonia por *Pseudocystis carinii* em 2 pacientes HIV positivos de JAVALY *et al* (1992) mostrou não prevenir a nocardiose pulmonar.

Conforme PRESANT *et al*, 1973, antes da disponibilidade do SMX-TMP a mortalidade de pacientes com nocardiose, incluindo aqueles com doença disseminada ou tratamento imunossupressor, era de 80 a 85%. Desde então, a mortalidade caiu para 44% até um máximo de 75% em pacientes com nocardiose do SNC (PALMER *et al*, 1974; BEAMAN *et al* 1976; GEISELER & ANDERSEN, 1979). Numa revisão mais recente de pacientes tratados com SMX-TMP a mortalidade variou com a localização da doença; desde 3% em pacientes com infecção de tecidos moles até 44%

em pacientes com nocardiose do sistema nervoso central (SMEGO, MOELLER, GALLIS, 1983).

Baseado em outros autores e em seus próprios dados, BEAMAN (1993) faz uma estimativa de que alguns milhares de pessoas adquirem infecção por *Nocardia* a cada ano somente nos EUA e que talvez algumas centenas de milhares de infecções por *Nocardia* ocorram no mundo todo.

2 - OBJETIVOS

1. Observar se a nocardiose em nosso meio é uma infecção predominantemente oportunística;
2. Observar em nossos pacientes se a mortalidade por nocardiose pulmonar localizada foi maior num grupo de pacientes previamente imunodeprimidos ou não;
3. Observar se a mortalidade da nocardiose sistêmica foi maior que a mortalidade por nocardiose localizada em nossa série
4. Observar em nossos pacientes se o diagnóstico e o tratamento precoces influenciaram na mortalidade ;
5. Observar se houve superioridade de um dos medicamentos usados (SMX-TMP ou sulfamida) no tratamento de nossos pacientes;
6. **Verificar se as infecções por *Nocardia species* em nosso meio se assemelham à experiência de outros autores quanto às características dos pacientes com nocardiose, espécies de *Nocardia* identificadas, órgãos atingidos pela infecção, mortalidade.**

3 - MATERIAL E MÉTODOS

São estudados 17 casos de infecção por *Nocardia* diagnosticados em Porto Alegre, R.S., no período compreendido entre maio de 1977 e 30 de março de 1991 provenientes de vários hospitais de Porto Alegre : casos clínicos em cujos espécimes foi isolado o microorganismo *Nocardia spp.*

Os critérios para inclusão nesse estudo foram : apresentar quadro clínico-radiológico compatível com infecção por *Nocardia* comprovado pelo achado, nas secreções pulmonares ou da pele ou noutros tecidos de biópsia, de bacilo Gram - positivo e ácido-resistente à coloração de Kinyoun, o qual, após ter sido cultivado em meio de cultura apropriado, foi identificado pelo menos como *Nocardia spp.*

O escarro, as secreções da pele e o material de biópsia cerebral foram submetidos a exame microscópico primeiramente com uma gota de hidróxido de potássio a 10% e então em esfregaço corado pelas técnicas de Gram e Kinyoun. Tratando-se de tecido de biópsia, procedeu-se à coloração de Grocott.

O material foi examinado pela coloração de Gram, à procura de elementos para orientar a etapa subsequente do diagnóstico no laboratório. Aparecendo filamentos ramificados Gram-positivos compatíveis com *Nocardia spp.*, foi encaminhado para exame da ácido-resistência forte pelo método de Ziehl-Neelsen e para exame da ácido-resistência fraca pela coloração de Kinyoun. Depois de examinada a ácido-resistência, o escarro foi semeado em meio de Sabouraud e agar -sangue duplo e incubado em

condição aeróbica em 24 oC e 37oC por uma semana, para então examinar-se as colônias que se desenvolvessem. Depois desse prazo, foi novamente realizado exame microbiológico direto para confirmação. Em alguns casos(1, 2, 4 e 5) realizou-se aqui a identificação bioquímica das espécies posteriormente confirmando-se nos três primeiros casos essa identificação no "CDC" de Atlanta. Nos casos de número 6 e 7 a identificação da espécie foi realizada somente lá. Nos demais casos foi realizada somente a identificação de *N. spp* em nosso meio.

Em alguns casos foi feita punção pulmonar percutânea com o objetivo de confirmar os achados do escarro. Os demais métodos diagnósticos utilizados foram toracocentese, aspirado trans-traqueal, fibrobroncoscopia, cirurgia de drenagem e biópsia pulmonar a céu aberto, de acordo com a indicação clínico-radiológica. Consideramos nocardiose sistêmica aqueles casos cuja infecção primária comprovada clínica e laboratorialmente no pulmão ou na pele posteriormente tenha se disseminado por via hemática comprometendo outro órgão, obtendo-se a prova da infecção nesse local secundário pelo achado de *Nocardia* em secreção ou tecido desse órgão. Esse órgão então foi considerado a localização secundária da doença. Assim classificamos os casos como: 1) nocardiose localizada : aqueles 14 casos em que obtivemos a comprovação clínico-laboratorial da doença somente no órgão primário 2) nocardiose sistêmica - aqueles casos em que obtivemos a comprovação clínico-laboratorial da doença **no órgão primário e no órgão secundário** ou aqueles casos em que obtivemos **somente a comprovação clínico-**

laboratorial da nocardiose no órgão secundário (metástase cerebral ou metástases cutâneas múltiplas, em várias regiões do corpo). Nesses casos consideramos que a forma de disseminação a partir do pulmão ou da pele tenha sido pela corrente sanguínea, já que por outra via jamais encontraríamos o microrganismo no cérebro ou ao mesmo tempo, em várias lesões cutâneas disseminadas.

Se fosse disseminação para órgão adjacente, como no acometimento da pleura e de estruturas do diafragma ipsilateral e mesmo do abdomen em região adjacente à infecção pulmonar, não seria considerado nocardiose sistêmica, pois a disseminação da infecção teria ocorrido por contigüidade.

Após a tabulação dos resultados tivemos a preocupação de nos indagarmos se nossa série de 17 casos era análoga às séries reportadas na literatura - ou se nossa experiência era diferente dos casos reportados até então.

Na revisão da literatura sobre nocardiose constatamos que o número de casos apresentados por cada autor individualmente é pequeno, e todos os trabalhos reportados são relatos de casos já ocorridos, sendo, portanto, estudos retrospectivos. A maior experiência da literatura em uma só instituição são 25 casos ocorridos em 24 meses (de 1972 a 1974) relatados por FRAZIER, ROSENOW, ROBERTS (1975) na Clínica Mayo em Rochester, Minnesota, EUA.

Procuramos, por isso, trabalhos de revisão cujo número de casos pudesse nos mostrar tendências estatisticamente significativas e que

pudessem assim servir para comparação e avaliação dos dados obtidos com a nossa série. Dentre os trabalhos de revisão encontramos alguns levantamentos realizados por pesquisadores que analisaram a experiência de todos os autores publicados na literatura de língua inglesa em nocardiose em determinado período de tempo. Os trabalhos que nos chamaram a atenção foram em primeiro lugar uma revisão de todos os casos de nocardiose da literatura ocidental até o ano de 1960, totalizando 179 casos, realizada por MURRAY *et al* (1961); o trabalho de PRESANT WIERNICK , SERPICK (1973) revisando 147 casos de nocardiose publicados na literatura de 1945 até 1968 ; o trabalho de PALMER, HARVEY, WHEELER (1974) revisando 243 casos de nocardiose reportados de 1961 até 1971; BEAMAN *et al* (1976) que fizeram um levantamento dos isolamentos de *Nocardia* do CDC de Atlanta entre 1o. de julho de 1972 e 30 de junho de 1974 comparados com os dados dos especialistas da sociedade norte-americana de infectologistas, obtendo 253 casos clínicos de nocardiose - trabalho que estimou a frequência anual de nocardiose nos EUA ; e algumas outras revisões de casos publicados na literatura na tentativa de estabelecer resultados terapêuticos (GEISELER & ANDERSEN, 1979) incidência em receptores de transplante renal (WILSON *et al* , 1989), e outros aspectos relacionados à doença.

Ao examinar esses trabalhos de revisão, selecionamos os trabalhos de PRESANT *et al* (1973) e o de BEAMAN *et al*(1976). O primeiro levanta os casos de nocardiose de 1945 até 1968 , tentando examinar os fatores que afetam a sobrevivência à infecção por *Nocardia* e o segundo,

além de estimar a incidência anual de infecções por *Nocardia* nos EUA entre 500 a 1000 casos/ano, estabelece que 15% das infecções ocorrem em pacientes sem deficiências imunológicas, 85% são infecções pleuro pulmonares sérias e que finalmente entre 8,6% e 18,8% das infecções pulmonares-sistêmicas são causadas por outras espécies de *Nocardia* que não a *N. asteroides*. Com essas duas revisões cobrimos a ocorrência de infecções por *Nocardia* de 1945 até 1968 e de 1971 até 1974, evitando superposição de casos.

Para discutir nossos achados e compará-los com a literatura revisamos os trabalhos sobre nocardiose desde 1980 até 1994 constantes da base de dados EMBASE.

Foi então realizado um estudo comparativo entre a nossa série de 17 pacientes diagnosticados entre 1977 e 1991 e as séries de PRESANT *et al* e BEAMAN *et al*, que são constituídas por 147 casos e 253 casos respectivamente. O nosso objetivo foi examinar semelhanças e diferenças estatisticamente significativas utilizando testes estatísticos. Para os cálculos estatísticos e as tabelas foi utilizado o programa "Statcalc" da série de programas para microcomputador EPIINFO, Versão 5.1, ano de 1990. O teste "T" de Student foi calculado manualmente. Os estudos estatísticos foram feitos em tabelas que são apresentadas no item 4.3 (Resultados do estudo estatístico comparativo). Para a comparação de médias (os dados são quantitativos) foi usado o teste "T" de Student. Para comparação de proporções de indivíduos (dados qualitativos de populações

independentes) foi usado o Qui-quadrado. Quando a menor frequência esperada foi inferior a 5, utilizou-se o teste exato de Fisher.

É importante ressaltar que nesse estudo não se compararam amostras e sim duas populações independentes formadas por pacientes portadores de nocardiose, doença que, por sua apresentação pouco freqüente, não foi ainda estudada prospectivamente.

4 - RESULTADOS

Os resultados do estudo clínico - radiológico de 17 pacientes com nocardiose diagnosticados em Porto Alegre de 1977 a 1991 estão subdivididos em 3 partes. Na primeira parte, item 4.1, apresenta-se em conjunto os achados dos 17 casos, organizados em tabelas, com os comentários pertinentes. No item 4.2 apresenta-se o relato de caso por caso para leitura e consulta, tendo-se escolhido alguns casos mais representativos da doença para serem ilustrados com seus exames radiológicos e tomografias computadorizadas. Finalmente no item 4.3 procede-se ao estudo estatístico comparativo de nossa série de 17 pacientes com as séries da literatura escolhidas, descrevendo-se os testes estatísticos e as tabelas usadas.

4.1 - Estudo clínico- radiológico de 17 casos de nocardiose

Quadro 1- Localização da infecção por *Nocardia* em 17 pacientes

| Nº | Idade | Sexo | Local. Primária | Extensão da doença | Etiologia | Evolução |
|-----|-------|------|--------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| 1 | 39 | M | Pulmão | - | <i>N. asteroides</i> | cura |
| 2 | 46 | F | Pulmão | - | <i>N. asteroides</i> | óbito |
| 3 | 49 | F | Pulmão | - | <i>N. spp</i> | óbito |
| 4 | 30 | M | Pulmão | Pleura, abdômen | <i>N. asteroides</i> | cura |
| 5 | 21 | F | Pulmão | Pleura | <i>N. asteroides</i> | cura |
| 6 | 39 | M | Pele | - | <i>N. brasiliensis</i> | cura |
| 7 | 56 | M | Pulmão | - | <i>N. asteroides</i> | óbito |
| *8 | 57 | F | Pulmão | Linfonodo axilar | <i>N. spp</i> | óbito |
| 9 | 28 | F | Pulmão | - | <i>N. spp</i> | óbito |
| 10 | 34 | F | Pulmão | - | <i>N. spp</i> | óbito |
| 11 | 46 | F | Pulmão | - | <i>N. spp</i> | cura |
| 12 | 71 | M | Pulmão | - | <i>N. spp</i> | óbito |
| 13 | 45 | M | Pleura | - | <i>N. spp</i> | cura |
| *14 | 42 | M | Pele | Pele | <i>N. spp</i> | cura |
| 15 | 25 | M | Pulmão | - | <i>N. spp</i> | cura |
| &16 | 46 | M | Pulmão | Cérebro? | <i>N. spp</i> | óbito |
| *17 | 60 | M | Cérebro | - | <i>N. spp</i> | óbito |

* Casos comprovados de nocardiose sistêmica por isolamento do microorganismo em outro órgão ou em outras regiões da pele (via hemática)

& Caso em que não foi comprovado nocardiose cerebral laboratorialmente e por isso não foi incluído entre os casos de doença disseminada, apesar de fortes evidências clínicas a favor de nocardiose cerebral.

Casos em que o óbito não foi atribuído diretamente à nocardiose

Em nossa série a doença incidiu em 10 homens e 7 mulheres. A média de idade em nossa série foi 43,1 anos, oscilando entre 21 e 74 anos de idade. Tivemos 14 casos de nocardiose pleuropulmonar representando 82,3%. A pele foi acometida em 2 casos, representando 11,8%, e finalmente o SNC, como localização primária, foi comprovadamente atingido em 1 paciente (5,9%) como demonstrado no quadro 1.

Nesse mesmo quadro observamos que foram detectadas metástases de nocardiose na pleura, linfonodo e abdomen.

Os 2 casos de nocardiose em pacientes transplantados de nossa série apresentaram derrame pleural. O caso 4 teve derrame pleural à direita e abscesso subfrenico ipsilateral devido a disseminação para o abdomen por contigüidade. O caso 5 teve somente derrame pleural ipsilateral.

Outro caso que apresentou nocardiose na pleura foi o caso 13. Trata-se de um paciente que apresentou consolidação teleobstrutiva por neoplasia de pulmão acompanhada de derrame pleural na sua primeira apresentação. Posteriormente esse paciente submeteu-se a pneumonectomia direita e foi indicada radioterapia dirigida ao hilo pulmonar direito 6 semanas após a cirurgia. O paciente retornou após 3 meses, com dor torácica à direita. Com o diagnóstico de empiema pós - pneumonectomia,

foi realizada pleurostomia e biópsia pleural que revelou *Nocardia spp.* Iniciado o tratamento clínico combinado com cirurgia de drenagem definitiva, o paciente obteve cura.

Observamos também no quadro 1 que tivemos apenas 3 casos comprovados de nocardiose sistêmica : 8, 14 e 17. Nesses casos de nocardiose sistêmica não foi possível determinar sempre o foco primário e as metástases , exceto no caso 8 , cujo foco primário foi comprovado no pulmão e a disseminação da doença foi comprovada pelo achado de *Nocardia* num linfonodo axilar abscedado.

Tivemos dois casos que apresentaram lesões nodulares cerebrais (16 e 17). O caso No. 16 apresentou-se já com tumor cerebral e nódulo pulmonar, com sintomas neurológicos, mas, tendo hemograma infeccioso, foi tratado para meningite bacteriana sem sucesso. Posteriormente a tomografia computadorizada cerebral revelou vários nódulos cerebrais cuja etiologia poderia ser infecciosa ou neoplásica. Na vigência de corticoterapia surgiram mais nódulos pulmonares e o paciente foi a biópsia pulmonar a céu aberto, que revelou sua etiologia por *Nocardia spp.* Esse caso foi também a óbito com piora pulmonar depois de 40 dias de tratamento clínico com SMX - TMP e minociclina. Não foi realizada craniotomia nem necrópsia para confirmar neoplasia ou nocardiose cerebral. Seu óbito foi atribuído a nocardiose diretamente. Por não termos, porém, novamente, a comprovação laboratorial da etiologia das metástases cerebrais não pudemos classificar o caso No. 16 como nocardiose cerebral e sistêmica.

No outro caso (No. 17) a apresentação da doença foi como nocardiose cerebral (comprovada após craniotomia), não havendo indícios de comprometimento do pulmão previamente.. Tivemos a comprovação laboratorial da etiologia das lesões cerebrais, o que nos permitiu a classificação de nocardiose cerebral e sistêmica.

No caso 8 houve sintomas de acometimento do SNC , porém a cintilografia cerebral não mostrou alterações e a paciente entrou em coma rapidamente , com progressão para óbito em poucos dias. Não foi feita tomografia computadorizada cerebral.

O caso No. 10, paciente portadora de neoplasia de mama , apresentou nódulos cerebrais à tomografia computadorizada, presumidos como metástases da neoplasia. Posteriormente a infiltração mínima do interstício pulmonar evoluiu para consolidação escavada por *Nocardia* na vigência de tratamento radioterápico. Essa paciente também não sofreu craniotomia e teve piora progressiva do sensório, indo a óbito.

O caso No. 2 fez ressecção de tumor cerebral frontal por carcinoma indiferenciado metastático, recebendo corticoterapia em altas doses. quando apresentou nódulos pulmonares por *Nocardia*. Depois de um mês agravou-se o quadro neurológico e uma cintilografia cerebral de controle mostrou novamente massa na região frontal, provavelmente recidiva da neoplasia, que levou a paciente ao óbito depois de nova craniotomia.

**Quadro 2 - Doenças Subjacentes e Condições associadas
em 17 pacientes que contraíram Nocardiose**

| Nº caso | Doença(s) subjacente(s) | Condições associadas |
|--------------------|---|--|
| 1 | DBPOC | Nenhuma |
| 2 | NEOPLASIA CEREBRAL E DBPOC | Corticoterapia, cirurgia |
| 3 | LES | Corticoterapia, quimioterapia |
| 4 | TRANSPLANTE RENAL | Corticoterapia, quimioterapia |
| 5 | TRANSPLANTE RENAL | Corticoterapia, quimioterapia |
| 6 | NENHUMA | Nenhuma |
| 7 | DBPOC, DIABETE, HEPATITE | Corticoterapia |
| 8 | NENHUMA | Nenhuma |
| 9 | DOENÇA DE HODGKIN | Corticoterapia, quimioterapia, Radioterapia |
| 10 | CANCER DE MAMA | Corticoterapia, Cirurgia, Radioterapia |
| 11 | CANCER DE MAMA, POLIMIOSITE, DIABETE | Corticoterapia, Cirurgia, Radioterapia, Quimioterapia |
| 12 | DBPOC, SIDA | Nenhuma |
| 13 | ADENOCA DE PULMÃO | Cirurgia, Radioterapia |
| 14 | ESCLEROSE MÚLTIPLA, DBPOC, DIABETE | Corticoterapia |
| 15 | POLIMIOSITE | Corticoterapia |
| 16 | DBPOC, HEPATITE | Nenhuma |
| 17 | CANCER DE LARINGE, LINFOMA NÃO-HODGKINIANO | Corticoterapia, Radioterapia, Quimioterapia |

Tivemos várias doenças com alteração do estado imunológico do hospedeiro previamente à nocardiose. Dentre essas condições imunodepressoras severas, as neoplasias incidiram em 6 doentes (35%) sendo que 1 paciente apresentou 2 tipos diferentes de neoplasias. 5 desses pacientes faziam uso de corticosteróides em alta dose e 4 pacientes haviam feito radioterapia; 3 desses casos haviam usado medicamentos antiblásticos.

DBPOC incidiu em 6 pacientes(35%) , porém somente em 1 caso foi a única doença subjacente; em outros 2 casos foi associada a hepatite e, nos demais 3 casos, foi associado a doenças imunodepressoras severas e ao uso de corticóides em altas doses.

Tivemos 1 paciente HIV - positivo que apresentou nocardiose pulmonar como parte de quadro de superinfecção da SIDA(5,9%), 2 casos de transplante renal (11,8%) em uso de corticoesteróides e medicações citostáticas; 3 pacientes apresentavam diabetes associada (17,6%) ; polimiosite ocorreu associada a neoplasia em 1 caso e em outro foi a doença principal que exigiu o uso de corticóides para seu tratamento; tivemos 1 caso de esclerose múltipla e 1 caso de LES, ambos em corticoterapia (esse último usando ainda antiblástico).

Os pacientes com neoplasias, tinham, por isso, pelas medicações utilizadas e, em alguns casos, pela radioterapia, várias causas de imunodepressão. Tivemos 2 pacientes sem nenhuma doença subjacente (11,8%).Diabete ocorreu em 3 pacientes muito provavelmente como consequência de corticoterapia.

Corticoterapia foi a condição associada imunodepressora mais prevalente, pois foi usada em 11 pacientes (64,7%),

A nocardiose incidiu em 1 paciente HIV - positivo com imunodeficiência avançada, num quadro de superinfecção, fazendo parte de doença polimicrobiana, tendo nessa ocasião se firmado o diagnóstico de SIDA. O paciente apresentou piora da nocardiose pulmonar apesar do tratamento com SMX-TMP e foi a óbito. O diagnóstico foi feito em secreção pulmonar colhida por cateter transtraqueal, pois os escarros mostravam-se repetidamente negativos.

Tivemos 2 casos de nocardiose em pacientes que fizeram transplante renal: o caso 4, que recebera rim de doador vivo há 5 anos e vinha usando medicação imunossupressora na ocasião em que foi diagnosticado nocardiose pulmonar; e o caso 5, que recebeu transplante de rim cadavérico e apresentou nocardiose pulmonar 3 meses depois de realizado o transplante, ocasião em que usava antiblásticos e corticosteróides em altas doses.

Esses transplantes foram realizados respectivamente com rim de doador e com rim cadavérico em 1977 e em 1982 no mesmo hospital. Estiveram internados na mesma unidade de pacientes renais, contemporaneamente, em 1982, ocasião em que presumimos ter havido transmissão nosocomial da nocardiose.

O 1o. paciente (caso 4) realizara transplante renal em 1977. Em 1982 internou no leito 4137 com quadro pneumônico acompanhado de pequeno derrame pleural ipsilateral. Nessa ocasião culturas do escarro e

do lavado brônquico, assim como também do líquido de derrame obtido por toracocentese, mostravam insistentemente o crescimento de *Streptococcus sp.* Houve piora do quadro clínico e radiológico, porém, com o aparecimento de abscesso sub hepático e subfrênico após 2 meses de internação, quando foi feito o isolamento de *N. asteroides* no líquido do abscesso drenado e do derrame pleural. Nessa ocasião o paciente estava em isolamento protetor no leito 4196.

A segunda paciente (caso 5) internou 10 dias depois do primeiro, em 1982, no mesmo hospital, na mesma unidade de pacientes renais, para realizar o seu transplante renal. Teve alta ainda sem problemas respiratórios e com RX Tórax sem alterações transcorrido um mês de internação. Retornou 2 meses depois usando ampicilina, azatioprina e prednisona em altas doses. Seu hemograma era normal. Teve dor ventilatório-dependente em hemitórax direito, febre e hemoptise; hemograma mostrou leucopenia severa e RX Tórax mostrou consolidação (com aparecimento de cavitações) no lobo inferior direito e derrame pleural adjacente, o qual finalmente deu o diagnóstico de nocardiose.

Corticoterapia estava sendo usada em 11 pacientes (64,7 %) em altas doses (ver quadro 3). Somente 1 paciente usava 10 mg/dia, porém há vários anos. O caso 2 estava usando dexametasona há 15 dias somente, em dose elevada. Do total de 11 pacientes , fazendo-se a equivalência da dexametasona com a prednisona, 4 pacientes estavam usando entre 20 e 45mg diários de prednisona e 6 pacientes usavam em média mais de 45 mg diários.

Tivemos 6 casos em tratamento com medicações citostáticas ou imunossupressoras, seja como terapia adjuvante no tratamento de neoplasia (3 casos), como tratamento de doença do colágeno (1 caso de LES) , ou no tratamento de pacientes submetidos a transplante renal (2 casos).

Outra condição associada foi radioterapia em 5 casos, realizada para o tratamento de doenças neoplásicas, também causando imunodepressão. Apenas 2 pacientes de nossa série (11,8%) não tinham nenhuma doença nem condição associada predisponente à infecção por *Nocardia* (quadro 2 item 5.2). Tivemos 1 paciente cuja única doença era DBPOC, sem ter nenhuma outra condição associada imunodepressora. Os outros 5 portadores de DBPOC tinham como doenças associadas, hepatite (2 casos) esclerose múltipla em corticoterapia (1 caso), SIDA (1 caso), Neoplasia e corticoterapia (1 caso).

**QUADRO 3 - CORTICOTERAPIA PRÉVIA EM 11 DOS 17 PACIENTES
COM NOCARDIOSE**

| Nº. caso | Dose diária de Glicocorticóides | Tempo de Uso |
|-----------------|--|---------------------|
| 2 | Dexametasona 24 mg/dia | 15 dias |
| 3 | Prednisona 30 mg/dia | 2 meses |
| 4 | Prednisona 15mg/dia | 5 anos |
| 5 | Prednisona 40 mg/dia | 2 meses |
| 7 | Dexametasona 4 mg/dia | anos |
| 9 | Prednisona 10 mg/dia | anos |
| 10 | Dexametasona 16 mg/dia | 30 dias |
| 11 | Prednisona 60 mg/dia | anos |
| 14 | Prednisona 80 mg/dia | anos |
| 15 | Prednisona 120 mg/dia | 4 meses |
| 17 | Prednisona 100 mg de 20/20 dias e dexametasona 16 mg/dia nos últimos 10 dias | 5 meses |

Observamos que na maioria dos pacientes (em 10 dos 11 casos) que usava corticóides previamente à nocardiose, a dose de prednisona ou seu equivalente era igual ou maior do que 20 mg diários; na sua maioria essa corticoterapia era prolongada (há mais de 30 dias, em alguns casos há anos). Somente 1 caso estava usando dexametasona há 15 dias somente, mas era em dose tão elevada que já havia supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarenais e muito provavelmente das funções celulares de defesa.

**Quadro 4 - APRESENTAÇÃO CLÍNICA EM 17 PACIENTES COM
INFECÇÃO POR *NOCARDIA***

| N caso | Sintomas e Sinais |
|---------------|---|
| 1 | Tosse, febre, cianose, escarro purulento |
| 2 | Febre, calafrios, escarro |
| 3 | Febre, desanimo, anorexia, tosse, escarro |
| 4 | Febre, mal estar, tosse escarro |
| 5 | Tosse, febre, dor torácica, mal estar, escarro |
| 6 | Dor, edema, nódulos e úlceras |
| 7 | Tosse, escarro purulento, dispnéia, febre |
| 8 | Tosse, escarro purulento, febre, hemiparesias, tonturas, alteração conduta |
| 9 | Febre, tosse, escarro, dor torácia V.D. |
| 10 | Tosse, escarro purulento, dispnéia, dor torácica V.D. Hemoptise |
| 11 | Febre, escarro, Dor V.D., hemoptise |
| 12 | Dispnéia, febre |
| 13 | Febre, tosse |
| 14 | Dor, edema, febre, paraparesia do MSE, abscessos cutâneos |
| 15 | Tosse, escarro, dor torácica V.D. hemoptise |
| 16 | Cefaléia, vômitos, parestesias |
| 17 | Sonolência, Paresia VI par craniano Direito |

Examinando o quadro 4 observamos que febre e escarro foram os achados mais prevalentes, ocorrendo em 11 dos 15 casos de nocardiose

pulmonar e sistêmica, o que dá uma porcentagem de 73,3%. Dor torácica ventilatório -dependente representou 46%, tosse 40% e finalmente hemoptise esteve presente em 5 dos 15 casos, representando 33,3%.

**Quadro 5 - APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA EM 14 CASOS DE
NOCARDIOSE PULMONAR E 1 CASO DE NOCARDIOSE
CEREBRAL**

| Nº.caso | Achados Radiológicos |
|----------------|--|
| 1 | Consolidação escavada LIE |
| 2 | Nódulos Pulmonares+Nódulo escavado LIE |
| 3 | Consolidações Pulmonares evoluindo para cavidades |
| 4 | Broncopneumonia LID+DP adjacente+abscesso subfrenico D |
| 5 | Consolidação LID+DP |
| 7 | Cavidade com retenção de secreções no LSD+nódulos corticais |
| 8 | Consolidação LIE escavada+retração volumétrica |
| 9 | Consolidação base pulmonar direita +DP à direita |
| 10 | Cintilografia e CT cerebral: nódulos. Infiltração difusa do interstício pulmonar evoluindo para consolidação escavada no LSE + abaulamento do grande interlobo |
| 11 | Consolidações escavadas no LSE |
| 12 | Consolidações alveolares em ambos Ls Ss |
| 13 | Derrame Pleural à direita (pós pneumonectomia) |
| 15 | Broncopneumonia bilateral + D.P. à direita +Cavidade + nível líquido em LIE |
| 16 | Nódulos pulmonares CT: nódulos cerebrais |
| 17 | RX Tórax Normal CT cerebral :massas região frontal |

Observando o quadro 5 vimos que a apresentação radiológica mais freqüente da nocardiose foi infiltração pulmonar ou consolidação , sendo achado em 71,4% dos casos. Cavidades pulmonares estiveram presentes em 8 casos, atingindo 57% dos 14 casos. Nódulos pulmonares foram vistos

em 3 casos (21,4%) e finalmente infiltração difusa do interstício pulmonar foi vista em 14,2% (2 casos).

Em nossa série, na maior parte dos casos que usavam corticóides previamente, esse foi mantido, apesar de reduzida a dose em alguns casos. Em alguns casos foram usados associados às sulfonamidas ou SMX-TMP outros antibióticos, ou quimioterápicos (ver quadro 6). Um caso sofreu cirurgia de drenagem de abscesso subfrênico, no qual foi comprovada a etiologia por *Nocardia* e outro sofreu toracoplastia com drenagem de empiema pós pneumonectomia no qual fora anteriormente diagnosticado *Nocardia*.

Os pacientes com nocardiose pulmonar que obtiveram cura foram em número de 6, dos quais 4 pacientes realizaram antibioticoterapia por 6 meses ou mais. Outro paciente usou por 3 meses e o último obteve melhora em 10 dias de tratamento hospitalar, tendo alta depois- e então não conseguimos mais informações desse paciente. Houve uma paciente que recidivou a nocardiose pulmonar apesar de 6 meses de tratamento com sulfadiazina (1 mês depois de encerrado o tratamento). Teve cura novamente usando dessa vez SMX-TMP.

**QUADRO 6 - TRATAMENTO DE 14 CASOS DE NOCARDIOSE
PULMONAR E
1 CASO DE NOCARDIOSE CEREBRAL**

| Nº caso | Principal Medicação Utilizada | Outras Medidas Utilizadas | Duração do Tratamento | Evolução |
|---------|--|--|-----------------------|--|
| 1 | Sulfadiazina 8g/dia | Cicloserina 2 meses | 6 meses | CURA |
| 2 | Sulfadiazina 8g/dia | Dexametasona | 30 dias | óbito |
| 3 | Sulfadiazina 6 g/dia | Ampicilina, Cloranfenicol e Prednisona | 28 dias | óbito |
| 4 | SMX-TMP 1600 mg/dia | Drenagem de abscesso, Prednisona | 6 meses | CURA |
| 5 | SMX-TMP 1600 mg/dia | Nenhuma | 6 meses | CURA |
| 7 | SMX-TMP 1600 mg/dia e depois Sulfadiazina 4g/dia | Penicilina, Oxacilina, Dexametasona | 7 dias | óbito |
| 8 | SMX-TMP 4800 mg/dia e depois Sulfadiazina | Nenhuma | 7 dias | óbito |
| 9 | SMX-TMP 1600 mg/dia | Prednisona | dias | óbito |
| 10 | Sulfadiazina 8g/dia | Ampicilina + Prednisona | 40 dias | óbito |
| 11 | Sulfadiazina 4 g/dia e depois de 7 meses SMX-TMP | Azatioprina + Prednisona | 6 meses | CURA com recidiva no outro pulmão 7 meses depois da alta. Obteve cura novamente meses depois |
| 12 | SMX-TMP 6400 mg/dia | Nistatina, Cetoconazol, Aciclovir, Penicilina, Floxacina | 11 dias | óbito |
| 13 | SMX-TMP 1600 mg/dia | Toracoplastia + Cefalosporinas | 3 meses | CURA |
| 15 | Sulfadiazina 6 g/dia | Prednisona (!) Penicilina, Cetoconazol | 10 dias | Melhora (alta hospitalar) |
| 16 | SMX-TMP 4800 mg/dia | Dexametasona | 40 dias | óbito |

| | | | | | |
|----|-------------------|-----|---|---------|-------|
| 17 | SMX-TMP mg/dia | 800 | Ceftazidime, Clindamicina Amicacina, Nistatina, CIRURGIA | 16 dias | óbito |
|----|-------------------|-----|---|---------|-------|

4.2 - Casuística

Caso 1 - J.J.C., 39 anos, sexo masculino, branco, residente em Viamão, internou no Hospital Sanatório Partenon em 10/5/77 apresentando febre, expectoração purulenta, leucocitose com 40% de bastonados. O exame radiológico de tórax mostrava consolidação alvéolo-ductal e cavidades necróticas anfractuadas no pulmão esquerdo e lobo inferior direito. Com 6 amostras de escarro negativas para pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente e teste de Mantoux também negativo, foi iniciado tratamento com penicilina G. procaína. Havendo piora clínico-radiológica foi transferido para o Pavilhão Pereira Fo.

Diagnóstico Microbiológico

O escarro apresentou vários filamentos delgados Gram positivos sugestivos de actinomicetos. Feito punção pulmonar percutânea radiologicamente orientada, o material examinado revelou microorganismos semelhantes que, à coloração de Kinyoun, mostraram-se ácido-resistentes. À coloração de Ziehl-Neelsen foram BAAR negativos.. O material da punção foi semeado nos meios de agar sangue e Sabouraud, sendo incubados em 25 e 37 o C. Após 24 horas foram vistas colônias nos meios de cultura, que, após 7 dias estavam cor de laranja no meio de Sabouraud. Micromorfolologicamente se via bacilos Gram positivos e ácido resistentes à coloração de Kinyoun, com delicados filamentos ramificados e irregulares

que, à coloração de Ziehl-Neelsen agora mostraram-se **álcool ácido resistentes**. As colônias foram identificadas como *Nocardia* spp. Fez-se subculturas para verificar o crescimento em relação à temperatura. Foram realizados o teste da gelatina, tirosina, xantina e hipoxantina. Foi também feita inoculação intraperitoneal em cobaios. Nenhuma colônia cresceu na gelatina nem hidrolisou caseína, tirosina, xantina e hipoxantina. A colônia isolada cresceu a 42 o.C e matou o cobaio causando uma infecção disseminada, sendo identificada como *Nocardia asteroides*. (CDC7709407).

Diagnóstico Anatomopatológico

O fragmento obtido pela punção pulmonar percutânea foi também examinado pelo patologista que observou granuloma com exsudação, necrose não caseosa e com alguns filamentos e pequenos bastões álcool-ácido-resistentes

Tratamento e Evolução

Trocou-se a penicilina por sulfadiazina por 6 meses, associada com cicloserina nos dois primeiros. Em 3/12/77 teve alta curado. Controle radiológico em 26/7/78 mostrava reabsorção das lesões pulmonares, com resíduo fibrótico e bolhoso grosseiro; não surgira sinal de lesão pleuro pulmonar nova.



Figura 1: O RX de tórax de 17/5/77 mostra comprometimento difuso do pulmão esquerdo com múltiplas cavidades. Consolidação no LID. A marca metálica mostra o local da punção pulmonar percutânea.

CASO 2 - G.C.G., 46 anos, branca, sexo feminino, natural de Venâncio Aires e procedente de Alvorada submeteu-se a craniotomia para o tratamento de carcinoma indiferenciado metastático recebendo corticoesteróides em altas doses(dexametasona 24 mg/dia). Apresentou escarro purulento, febre, sangramento digestivo e leucocitose, internando no Pavilhão Pereira Filho para diagnóstico e tratamento. Nessa ocasião, seu hemograma apresentava 28% de bastonados.O estudo radiológico de Tórax mostrava nódulos nas corticais de ambos os pulmões, de mais ou menos 1 cm de diâmetro. O maior deles era escavado. O teste de Mantoux foi negativo.

Diagnóstico Microbiológico

Ao exame do escarro observou-se filamentos Gram - positivos ramificados, ácido- resistentes à coloração de Kinyoun. Posteriormente foi realizada punção pulmonar aspirativa percutânea. O exame do material colhido mostrou características semelhantes. Esse material foi semeado em ágar-sangue e Sabouraud, incubados a 24oC e 37o C. Depois de 48 horas via-se colônias alaranjadas no meio de Sabouraud. Ao exame direto via-se filamentos delgados Gram - positivos e ácido - resistentes. As colônias foram identificadas como *Nocardia spp.*

Foram feitos repiques para verificar a termotolerância, os testes da gelatina, caseína, tirosina, xantina e hipoxantina. Nenhuma colônia cresceu na gelatina nem hidrolizou caseína, xantina e hipoxantina. A colônia isolada

creceu a 38 o C e não foi patogênica para o cobaio. Foi identificada como *Nocardia asteroides*.

Tratamento e Evolução

A paciente iniciou o tratamento com sulfadiazina, havendo pequena melhora, porém teve nova massa cerebral em localização frontal. Submetida a outra craniotomia, morreu no pós-operatório.

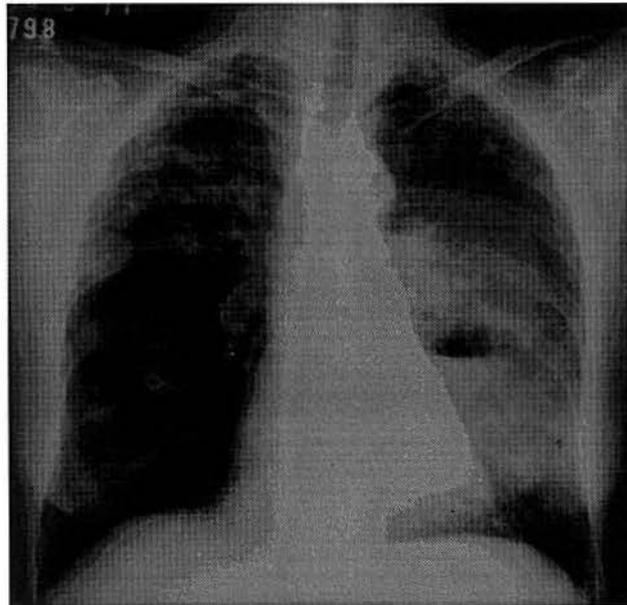


Figura 2 - RXT de 19/9/77 : Na cortical dos pulmões há nódulos variando entre um e quatro centímetros de diâmetro. O maior deles, à esquerda é escavado. Surgiram focos de consolidação no pulmão direito.

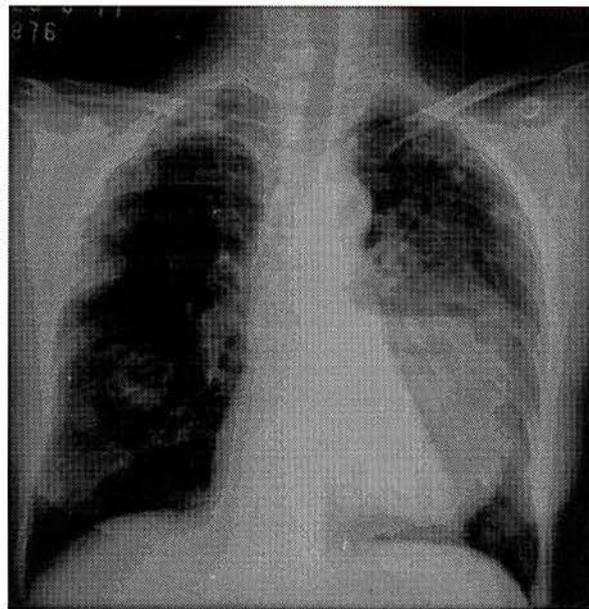


Figura 3 - RX Tórax de 29/8/77 : Houve regressão da lesão infiltrativa do LSD, permanecendo grande cavidade com retenção de secreções no pulmão esquerdo, onde se vê nível líquido.

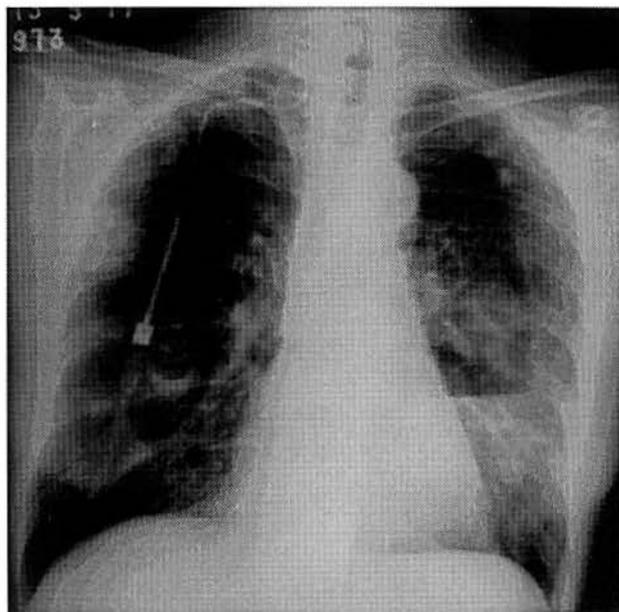


Figura 4 -RX Tórax de 13/9/77 : Diminuiu o nível líquido da cavidade à esquerda. Houve regressão parcial de alguns nódulos.

CASO 3 - Z.R.F., 49 anos, sexo feminino, solteira, natural de São Sepé e residente em Porto Alegre, internou no hospital Moinhos de Vento em 27/4/81 devido a fraqueza, desânimo e picos febris. A paciente era portadora de nefropatia lúpica, em uso de corticóide em altas doses (60 mg de prednisona em dias alternados há 3 meses) e azatioprina há 8 semanas, apresentando-se com febre, infecção urinária e candidíase oral. O hemograma apresentava leucocitose com 20% de bastonados. O estudo radiológico de tórax mostrava consolidações pulmonares compatíveis com etiologia tuberculosa. Apesar de ser Mantoux negativa, foi iniciado tuberculostáticos com posterior piora do quadro radiológico e clínico, o que motivou sua transferência para a Unidade de Tratamento Intensivo, nesse momento, eliminando bastante secreção pulmonar.

Diagnóstico Microbiológico

O exame do escarro revelou numerosos organismos Gram -positivos, filamentosos, ramificados. À coloração de Ziehl-Neelsen foram BAAR negativos; porém, à coloração de Kinyoun foram identificados numerosos filamentos ácido-resistentes. Feito cultura em meio de Lowenstein-Jensen, não cresceram germes. Em meio de Sabouraud cresceram várias colônias identificadas como *Nocardia spp.*

Tratamento e Evolução

Suspenderam-se os tuberculostáticos e iniciaram-se sulfadiazina e ampicilina, permanecendo a paciente em ventilação mecânica e tratamento de suporte hemodinâmico. Houve porém, piora progressiva do quadro pulmonar, com aparecimento de cavidades pulmonares. A paciente entrou em insuficiência renal e falência de múltiplos órgãos, indo a óbito.

CASO 4 - C.A.W., 30 anos, branco, do sexo masculino, solteiro, natural de Passo Fundo e procedente de Porto Alegre, era portador de glomerulonefrite com insuficiência renal crônica, estando em diálise peritoneal até 1977, quando realizou transplante renal, recebendo rim de doador vivo.

Vinha usando azatioprina na dose de 150 mg/dia e prednisona 15 mg/dia quando internou em maio de 1982 no leito 4137 do hospital Conceição. Apresentava tosse produtiva, febre e mal estar. O estudo radiológico de tórax mostrava focos de broncopneumonia no lobo inferior direito com pequeno derrame pleural ipsilateral. Nessa ocasião, culturas do escarro e do lavado brônquico, assim como também do líquido de derrame obtido por toracocentese, mostravam insistentemente o crescimento de *Streptococcus sp*; a pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente foi negativa. Recebeu ampicilina com subsequente piora do quadro clínico e radiológico e o aparecimento de abscesso sub hepático e subfrênico após 2 meses de internação, quando foi feito o isolamento de *N. asteroides* no líquido do abscesso drenado e do derrame pleural. Na ocasião do diagnóstico (4/8/82) o paciente estava em **isolamento protetor no leito 4196** devido a leucopenia, onde recebeu a visita de vários amigos, entre os quais a paciente que se constitui no caso no. 5.

Diagnóstico Microbiológico

O exame bacterioscópico do líquido drenado da pleura e do abscesso subfrênico mostrou filamentos ramificados Gram positivos que foram ácido-resistentes à coloração de Kinyoun. Em meio de Sabouraud, cresceram colônias bacteriais. A identificação realizada tanto pelo laboratório de microbiologia do hospital Conceição como pelo Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Santa Maria e finalmente pelo "CDC" de Atlanta foi de *Nocardia asteroides* (CDC 38 82083550 /82).

Tratamento e Evolução

O paciente foi tratado com sulfametoxazol-trimetoprim 800 mg de 12/12h por 6 meses, obtendo cura clínico-radiológica.

CASO 5 M.C.G.O., 21 anos, branca, sexo feminino, natural e procedente de Porto Alegre, era portadora de insuficiência renal crônica, motivo pelo qual realizava hemodiálise.

Em 25/5/82 submeteu-se a transplante renal com rim cadavérico no Hospital Conceição, internando no leito 4201, concomitantemente ao paciente do caso no. 4, na mesma unidade. Teve alta em 25/6/82 com estudo radiológico de tórax aparentemente normal. Em 15 de julho de 82 foi reportado que a paciente tinha sintomas respiratórios e derrame pleural.

Esteve em contato com o paciente número 4 no início de agosto do mesmo ano, quando este se encontrava em isolamento protetor no leito 4196 e já era conhecido seu diagnóstico. Nessa ocasião a paciente estava usando azatioprina e prednisona em altas doses.

Retornou em 16/8/82 para controle do transplante renal queixando-se de dores nos quadris, hipertensa, em uso de ampicilina, azatioprina e prednisona em altas doses. Apresentava hemograma dentro da normalidade. Em 20/ 8/82 RX Tórax mostrava consolidação no lobo inferior direito com imagem sugestiva de cavitação. Depois de 5 dias o hemograma mostrava leucopenia severa. Iniciou cefalosporina em isolamento protetor. Teve hemoptise e aumento da consolidação (com aparecimento de cavitações) no lobo inferior direito, surgindo derrame pleural adjacente. Nova punção do líquido pleural deu o diagnóstico de nocardiose em 8/9/82.

Diagnóstico Microbiológico

No material obtido por punção do derrame pleural foram observados muitos bacilos Gram-positivos ramificados, que à coloração de Kinyoun mostraram-se ácido -resistentes. Os cultivos em Sabouraud e ágar sangue mostraram colônias de germes identificadas como *Nocardia spp*, no laboratório de microbiologia do hospital Conceição, as quais foram também identificadas no Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Santa Maria como *Nocardia asteroides*..

Tratamento e Evolução

A paciente recebeu SMX-TMP 800 mg de 12/12h por mais de 6 meses, obtendo cura clínico-radiológica. O último controle clínico feito em maio de 1992 não mostrava recidiva.

CASO 6 - J.M.N. masculino, 39 anos, branco, natural de Lages e procedente de Campo Belo(SC), trabalhador em madeira, internou na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre em janeiro de 1983 apresentando nódulos dolorosos no pé esquerdo. Ao exame clínico apresentava-se em bom estado geral, com edema no membro inferior esquerdo, onde se observava placas eritematosas endurecidas, com nodosidades, que apresentavam trajeto fistuloso com secreção purulenta ao nível dos maléolos interno e externo. Os gânglios inguinais eram palpáveis bilateralmente por estarem aumentados. O estudo radiológico de tórax, da perna e pé esquerdos foram normais. O hemograma estava dentro da normalidade.

Diagnóstico Microbiológico

O material proveniente das lesões do pé esquerdo e a secreção das fístulas mostraram : bacilos filamentosos Gram - positivos, ácido-resistentes à coloração de Kinyoun. Semeados em meio de Sabouraud cresceram várias colônias identificadas como *Nocardia spp.*

Tratamento e Evolução

O paciente recebeu sulfona 100 mg 12/12h com melhora das lesões, tendo alta em 12 dias para tratamento domiciliar. Depois de 4 anos o paciente retorna `a consulta informando que interrompera o tratamento

tão logo as lesões fecharam. O pé esquerdo estava aumentado de volume, apresentando ulcerações das quais drenava pus, principalmente a nível da articulação com a tibia, no dorso. O hemograma apresentou leucocitose e anemia. O estudo radiológico do pé esquerdo mostrava que não havia anormalidades ósseas.

Realizado novamente exame do pus das lesões, visualizou-se grãos brancos, moles, constituídos de bacilos ramificados Gram - positivos e álcool-ácido-resistentes à coloração de Ziehl-Neelsen. Feito semeadura em meio de Sabouraud e incubados a 80 o C, 25 o C e 35 o C, cresceram colônias identificadas como *Nocardia spp* ; posteriormente enviadas ao "CDC" de Atlanta foram confirmadas como *Nocardia brasiliensis* (CDC 38 88 015409 /88)

Reinstituído o tratamento com sulfona acrescido de tetraciclina 500mg de 6/6h houve melhora clínica. O paciente teve novamente alta e não retornara para controle até junho de 92.

CASO 7 - M.V.C., 56 anos, branco, masculino, portador de DBPOC, internou no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre em 2 de janeiro de 1984 com dispnéia, tosse e expectoração purulenta há vários meses. Referia expectoração de escarro hemoptóico 2 dias antes. Há 2 anos sabe-se hipertenso e diabético.

Tinha hepatite crônica desde os 18 anos, diagnóstico confirmado por biópsia hepática em 1983. Usava dexametasona 4mg/dia há 6 anos para seu tratamento. Há 15 dias iniciara com lesões urticariformes pruriginosas que evoluíram para manchas e máculas eritemato-violáceas disseminadas principalmente em membros superiores e membros inferiores. Ao exame clínico apresentava edema de membros inferiores 2+/4+, conjuntivas ictéricas, pulso 140 de frequência, PA 140/100 mmHg, mucosas secas e turgor cutâneo diminuído; possuía lesões eritemato-violáceas maculares disseminadas com predominância nos membros superiores e inferiores. Apresentava lesões de candidíase na cavidade oral e na orofaringe.

Os exames laboratoriais mostraram glicemia de 432 mg%, TGO 70 TGP 140 Uréia 51 Creatinina 1,61 Fosfatase alcalina 155 VSG 36 Leucócitos 15 800 com 22% de bastonados, 65% de segmentados, 8% de linfócitos e 5% de monócitos. A albumina sérica era inferior à taxa normal para adultos e o teste de glicosúria mostrava 3+.

Estudo radiológico de tórax em 10/01/84 mostrou lesão escavada com 5 cm de diâmetro no segmento anterior do lobo superior direito com nodularidades internas, compatível com neoplasia ou tuberculose pulmonar.

Nos dias seguintes à internação o paciente apresentou abscesso na mão esquerda com secreção serosanguinolenta, o qual foi drenado, recebendo ampicilina (1 grama de 6/6h) e nova lesão no cotovelo, quando foi colhida secreção e enviada para exame. O exame direto dessas lesões mostrou vários cocos Gram positivos isolados e no cultivo cresceu *Stafilococcus aureus*.

Exame do escarro feito nessa ocasião mostrou vários cocos Gram positivos isolados, aos pares e dispostos em cadeia. A pesquisa de BAAR foi negativa e no cultivo cresceu *Streptococcus viridans*, alfa hemolítico.

O paciente foi então transferido ao Pavilhão Pereira Filho para reavaliação das lesões pulmonares.

O estudo radiológico de tórax (23/1/84) mostrou no segmento anterior do lobo superior direito uma cavidade necrótica, volumosa, anfractuosa, com retenção de secreções, que progredira muito acentuadamente a partir de 2/1/84 quando suas dimensões eram significativamente menores. Havia vários nódulos de diferentes tamanhos disseminados predominantemente pela cortical de ambos os pulmões, especialmente à direita. A maioria deles tinha cerca de 3 cm diâmetro e os menores, 1 cm. Esses nódulos não estavam presentes no estudo radiológico de tórax anterior.

As lesões descritas foram consideradas de origem inflamatória, de etiologia bacteriana, provavelmente estafilocócica, e o paciente iniciou com penicilina G cristalina e oxacilina em 25/1/84. Nessa data foi realizada punção pulmonar percutânea diagnóstica.

Diagnóstico Microbiológico

O cultivo em meio de Sabouraud do material aspirado do pulmão a 45 oC mostrou colônias de *Nocardia spp*. No "CDC "de Atlanta foram identificadas como *Nocardia asteroides* (CDC 041849 /84).

Tratamento e Evolução

O paciente recebeu insulina regular NPH 40 U/dia, sulfametoxazol - trimetoprim 800 mg EV de 12/12 h, penicilina G cristalina 3 milhões de U de 4/4h, oxacilina 1 grama VO de 6/6 h, dexametasona 1 mg/dia, digoxina, furosemida e clonidina (para o tratamento da cardiopatia hipertensiva), sulfadiazina 1 grama de 6/6h. Evoluiu mal, indo ao óbito em 7 dias.



Figura 5: RX de torax número 286 de 24/1/84: No segmento anterior do LSD, há cavidade necrótica com retenção de secreções que progrediu muito comparativamente à RX de torax de 2/01/84. Vários nódulos de diferentes tamanhos na cortical dos pulmões, especialmente a direita, que não estavam presentes no controle anterior.

CASO 8 - A.A.M., branca, sexo feminino, 57 anos, , natural de Gravataí e procedente de Porto Alegre, internou no Hospital São Lucas em 13/6/84 com queixas de tosse e expectoração , fraqueza e emagrecimento. Relata internação em outro hospital há 30 dias por ter apresentado pneumonia, quando teve alta usando penicilina procaína, tendo apesar da medicação, piora clínica.

Ao exame físico apresentava mucosas descoradas PA= 120/65 mm Hg. Ao exame do aparelho respiratório apresentava estertores contínuos disseminados e diminuição do murmúrio vesicular em base pulmonar esquerda. O estudo radiológico de tórax em 13/6/84 mostrava extensa consolidação predominando no lobo inferior esquerdo com redução volumétrica deste lobo e elevação da hemicúpula correspondente. Hemograma com Hb= 8,4 g/dl hematócrito =29% com leucocitose e desvio para a esquerda. Recebeu concentrado de hemácias devido à anemia e teve alta em 20/6/84 usando ampicilina por estar clinicamente melhor

A paciente retornou , porém , após 6 dias, queixando-se de cefaléia importante, tosse produtiva, dor torácica ventilatório-dependente e ocasionalmente dificuldade de orientação halopsíquica, referindo hemiparesia à direita, principalmente em membro superior, tonturas e dificuldades visuais. Às vezes referia alteração de conduta, com agressividade. Referia picos febris `a tardinha, de 38 o C. Ao exame físico apresentava diminuição do murmúrio vesicular em base pulmonar esquerda, onde se constatava macicez à percussão e à ausculta se ouvia sopro tubário. Ao exame neurológico apresentava rigidez de nuca.

O estudo radiológico de tórax mostrava extensa área de consolidação em base esquerda, com pequena área de cavitação e derrame pleural subjacente. A paciente recebeu penicilina cristalina EV. Depois de 13 dias de antibioticoterapia, novo estudo radiológico de tórax (26/6/84) mostrou consolidação alveolar comprometendo o lobo inferior esquerdo, onde se notavam pequenas cavidades. Não havia líquido livre na cavidade pleural.

A paciente persistia com forte cefaléia e distúrbios de conduta, com exame de fundo de olho normal. A hipótese diagnóstica era neoplasia pulmonar. O exame radiológico de crânio e a cintilografia cerebral eram normais, porém a paciente apresentava-se torporosa, não respondendo a estímulos verbais, com rigidez de nuca e sinal de Babinski à direita.

Foi então drenado um abscesso da axila direita, cujo material foi para exame.

Diagnóstico Microbiológico

Várias pesquisas de BAAR no escarro foram negativas. No exame cultural cresceu *Streptococcus viridans*.

A 4a. amostra de escarro mostrou filamentos delgados e ramificados Gram positivos e ácido-álcool resistentes à coloração de Ziehl-Neelsen. O pus do abscesso axilar mostrou filamentos delgados Gram - positivos e ácido-resistentes à coloração de Kinyoun. Semeados em meio de

Sabouraud a 30 e 37 graus cresceu *Nocardia spp* . Termotolerância: cresceu a 45 °C.

Tratamento e Evolução

Foi introduzido SMX-TMP 2800 mg Ev 4/4 horas, sem melhora do quadro neurológico. Foi trocado para sulfadiazina. A paciente permaneceu comatosa e foi a óbito em 7 dias.

CASO 9- V.L.F., 28 anos, sexo feminino, branca, natural e residente em Passo Fundo , estudante de Odontologia. A paciente era portadora de doença de Hodgkin, tendo realizado vários cursos de quimioterapia e radioterapia nos últimos 8 anos.

Vinha usando prednisona 10 mg/dia desde há 2 anos , que aumentara para 20 mg/dia nos últimos 30 dias. Como tivesse sido diagnosticado sinusite, aumentara a dose diária para 40mg e acrescentara oxacilina e ampicilina. Depois de 7 dias de tratamento internou no hospital Moinhos de Vento em 8 de junho de 1984, com febre , tosse e expectoração , sudorese, cansaço e dor ventilatório dependente no hemitórax direito. O estudo radiológico de tórax em 30/06/84 mostrava focos de consolidação no 1/3 inferior do pulmão direito com derrame pleural ipsilateral

O exame do escarro mostrou raros cocos , bacilos e filamentos Gram - positivos.

Foi realizada toracocentese. No líquido pleural a :pesquisa de BAAR e fungos foi negativa. O exame do líquido pleural mostrou leucocitose, células mesoteliais, e o exame citopatológico foi negativo para células malignas. Novo exame radiológico de tórax mostrou aumento do derrame pleural. Foram iniciadas cefalosporina e tobramicina endovenosa, mantendo-se a prednisona. Como estivesse leucopênica com 19% de bastonados, apresentando também neutrófilos com granulações tóxicas, recebeu transfusão sanguínea e foi à biópsia pulmonar a céu aberto.

Diagnóstico Anatomopatológico

O exame histopatológico dos fragmentos de pulmão (língua) de 16/7/84 mostrou focos de consolidação, parcialmente recobertos por membrana cinzenta e brilhante. À microscopia foi diagnosticado broncopneumonia supurativa aguda de pequenos focos por germes filamentosos Gram-positivos, com edema intersticial e alveolar e fibrose intersticial difusa.

Diagnostico Microbiológico :

No fragmento do pulmão obtido por biópsia a céu aberto apareceram filamentos ramificados delgados Gram positivos e álcool - ácido resistentes à técnica de Ziehl- Neelsen. Cultivados em meio de Sabouraud cresceram colônias de *Nocardia spp* , melhor crescendo em 37 graus C. Termotolerância : cresceu a 37 o C mas não a 45 o C.

Tratamento e Evolução :

A paciente recebeu SMX-TMP evoluindo para óbito em alguns dias.

CASO 10 - V.M.H., 34 anos, sexo feminino, branca, natural de Montenegro e residente em Porto Alegre(RS), desde setembro de 1985 tinha carcinoma de mama estágio IV com nódulos cerebrais, motivo pelos quais realizava radioterapia e usava dexametasona 16 mg/dia.

Depois de 30 dias de tratamento radioterápico apresentou dispnéia , escarro purulento e dor torácica ventilatório - dependente, tendo por isso reinternado no hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apresentava diminuição global do murmúrio vesicular, roncosp e sibilos disseminados em ambos hemitórax. O exame radiológico de tórax mostrou mínima infiltração difusa do interstício pulmonar (13/11/85). O hemograma mostrava leucocitose com desvio para a esquerda e foram prescritas 800 mg de penicilina G de 12/12h, com melhora clínica.

Após quase 60 dias retorna apresentando fraqueza e edema nos membros inferiores, dores articulares e hemoptise, apresentando facies de lua cheia. Havia diminuição do murmúrio vesicular na base do hemitórax direito. O exame radiológico de tórax (21/1/86) mostrava linfadenomegalias traqueobrônquicas à direita; no segmento posterior do lobo superior esquerdo havia consolidação com 7 cm de diâmetro, limitada dorsocaudalmente pelo grande interlobo que estava abaulado. No seio desta consolidação percebia-se grande cavidade, sugestiva de pneumonia por *Klebsiella pneumoniae*. Nessa mesma ocasião, as cintilografias hepática e óssea foram normais.

Diagnóstico Microbiológico

A microscopia do escarro mostrou diversos microorganismos Gram - positivos filamentosos à semelhança de cocos em cadeia, álcool -ácido-resistentes à coloração de Ziehl -Neelsen sugestivos de *Nocardia*. Em meio de Sabouraud cresceram colônias de *Nocardia spp.*

Evolução e Tratamento

A paciente iniciou tratamento para nocardiose em 23/01/86, com sulfadiazina 2 gramas de 6/6h e ampicilina 2 gramas EV 6/6h, diminuindo a dose de corticóides via oral para 40 mg de prednisona e depois 20 mg em dias alternados. O exame radiológico de tórax em 13/2/86 comparativamente com exame radiológico de 3/2/86 mostrou moderada regressão das consolidações no lobo superior esquerdo, com diminuição das proporções da cavidade necrótica do segmento posterior.

Controle clínico- radiológico em 20 dias relatou piora da febre e da tosse e aumento da área de consolidação no lobo superior esquerdo, a qual se estendera ao segmento lingular. Aumentara o volume de secreção retida em cavidade necrótica no subsegmento posterior. Devido à piora clínica e radiológica, os antibióticos foram substituídos por SMX-TMP 2 g 12/12 horas mantendo-se prednisona 5 mg/dia.

Em 27/3/86 foi suspenso o cotrimoxazole devido a náuseas e vômitos incoercíveis. Apresentava dor importante em hipocôndrio direito; a cintilografia hepática nesse momento mostrou fígado com aumento moderado de volume, às custas principalmente do lobo direito. e presença de várias áreas hipocaptantes de pequeno tamanho, distribuídas difusamente no parênquima hepático. Alguns dias mais tarde apresentou PA 160 X 120 mmHg , cefaléia intensa, perda da consciência, depois de crise convulsiva. Exame radiológico de tórax em 1/4/86 mostrou acentuada regressão da consolidação do lobo superior esquerdo , bem como acentuada redução do tamanho da cavidade no subsegmento posterior, a qual não continha mais líquido. Observavam-se atelectasias subsegmentares na porção média do pulmão direito. Em 12/4/86 foi reinstituído o cotrimoxazole.

O quadro neurológico, porém, deteriorou progressivamente, apesar da pequena melhora pulmonar, e dois dias depois a paciente teve hipotensão severa, indo a óbito. Não foi possível realizar necrópsia.

CASO 11 - I.R.S., 46 anos, branca, casada, sexo feminino, natural de Criciúma, procedente de Porto Alegre. Internou em 28 de janeiro de 1986 no hospital de Clínicas de Porto Alegre com queixas de febre, escarro amarelado com raias de sangue e dor torácica ventilatório - dependente à Esquerda. O quadro iniciara dia 24/01/86.

Realizara mastectomia há 4 anos, com esvaziamento ganglionar, por neoplasia de mama, seguida de radioterapia. Tivera tuberculose renal há 20 anos, tratada. Há 1 ano tinha o diagnóstico de polimiosite e tomava 40 mg de prednisona/dia. Havia usado azatioprina.

Ao exame físico apresentava cicatriz de mastectomia à esquerda, onde, em espaços intercostais, viam-se lesões residuais e ativas de *herpes zoster*. Apresentava estertores descontínuos fixos protoinspiratórios em 1/3 superior do hemitórax esquerdo

O exame radiológico de tórax 4 meses atrás mostrava estrias fibrosas e micronódulos em lobo superior esquerdo. Exame atual mostrou retração do lobo superior esquerdo, onde se observava extensas consolidações, algumas lesões fibrosas e prováveis cavidades, compatíveis com pneumonia actínica associada a processo inflamatório agudo específico ou não. O quadro radiológico era compatível com TBC pós primária em atividade.

Nessa ocasião o hemograma da paciente mostrava anemia e 12% de bastonados.

O exame de escarro mostrou alguns cocos Gram - positivos em cadeias, alguns leucócitos e a pesquisa de BAAR foi negativa em 5 amostras. A paciente foi tratada com penicilina e gentamicina, sem melhora. Novo exame radiológico de tórax mostrou provável consolidação escavada no segmento ápico-posterior do lobo superior esquerdo.

Diagnóstico Microbiológico

Os escarros colhidos por ocasião da visualização dessa lesão escavada mostraram presença de filamentos delgados, ramificados, Gram positivos e ácido-resistentes. Em meio de Sabouraud cresceu *Nocardia spp.*

Evolução e Tratamento

A paciente iniciou tratamento em 4/2/86 com sulfadiazina 7,5g/dia e prednisona 40 mg/dia. Depois de 10 dias teve insuficiência renal atribuída à nefrotoxicidade da sulfadiazina ; foi diminuída a dosagem diária desse medicamento com conseqüente reversão do problema renal.

A paciente obteve alta por melhora clínico-radiológica em 28/2/86 usando 4 g de sulfadiazina/dia, 4g de ampicilina/dia e 40 mg de prednisona/dia, além de azatioprina 30 mg/dia.

Decorridos oito meses a paciente volta a internar-se devido a agravamento do seu estado clínico. O exame radiológico de tórax em 27/10/86 mostrava focos de consolidação no segmento medial do lobo médio e consolidação com pequena cavidade na área limítrofe entre os segmentos superior e posterior à direita, além de consolidações no segmento anterior do pulmão direito. Foi tratada com SMX-TMP, apresentando melhora clínica e radiológica.

A paciente teve alta usando SMX-TMP 800 mg de 6/6h, prednisona 30 mg/dia, insulina NPH 12 U /dia. Controle ambulatorial decorridos 3 meses constatou bom estado geral, sem usar antibióticos.

CASO 12 - M.A.S., 71 anos, portador de DBPOC, branco, sexo masculino, viúvo, homossexual, aposentado, natural de S.José do Norte, procedente de Porto Alegre, internou no hospital Conceição em 5 de março de 1988 apresentando febre e exame positivo para anticorpos anti-HIV.

Apresentava infecção urinária, candidíase oral, dermatite herpética e sífilis secundária. O exame radiológico de tórax mostrava somente sinais de DBPOC, lesões fibrosas e alguns nódulos residuais nos lobos superiores. Após 30 dias de tratamento o exame radiológico de tórax mostrou infiltração broncopneumônica do lobo inferior esquerdo. Os exames de escarro mostravam ausência de germes. Colocado cateter trans-traqueal, aspirou-se material para exame, que não mostrou germes à coloração de Gram e Ziehl-Neelsen. O exame citopatológico mostrou raros macrófagos sem inclusão citomegálica.

Apesar de estar recebendo vários antibióticos o paciente teve acentuação da leucopenia (1200 leucócitos) e o exame radiológico de tórax mostrou importante aumento dos focos de consolidação alveolares, então já atingindo também os lobos superiores. Apresentava febre persistente. Foi iniciado então em 8/4/88 SMX-TMP 1600 mg EV 6/6 h, porém houve progressão das lesões pneumônicas. Com a piora do quadro clínico o paciente veio a apresentar sintomas neurológicos focais e hiperreflexia. Foi colhido novamente material pulmonar através do catéter trans-traqueal.

Diagnóstico Microbiológico

Novo exame do aspirado trans-traqueal revelou na secreção pulmonar filamentos actinomicéticos Gram - positivos e ácido-resistentes à coloração de Kinyoun. O cultivo em infusão coração- cérebro em 37 oC revelou *Nocardia spp.*

Tratamento e Evolução

Apesar de já estar recebendo SMX-TMP, o paciente foi a óbito em 19/4/88 com os diagnósticos de nocardiose pulmonar e de superinfecção devido a SIDA ,

CASO 13 - J.A.T, branco, 45 anos, sexo masculino, natural e procedente de POA,. internou em setembro de 1990 no Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, onde fez pneumonectomia direita por carcinoma adenoescamoso brônquico pouco diferenciado , tendo se submetido 7 dias depois à punção de líquido pleural à direita.

O líquido examinado não apresentou bactérias. Realizou, decorridas 6 semanas, radioterapia dirigida ao hilo pulmonar direito, profilática, devido ao envolvimento neoplásico do pericárdio e estruturas hilares. Teve alta com analgésicos e indicação de fisioterapia respiratória.

Retorna ao hospital 3 meses depois, em dezembro de 1990, na vigência do tratamento radioterápico, devido a febre e astenia. Ao exame físico apresentava-se emagrecido, com dor na região escapular direita, tosse seca e febre. Nessa ocasião seu hemograma mostrava leucocitose.

Estudo radiológico de tórax de 20/12/90 mostrou ulterior repleção líquida da cavidade residual pós pneumonectomia à direita, com moderado espessamento regular da pleura parietal à direita desde então, comparativamente a exame de 21/9/90. Não havia sinal sugestivo de recidiva neoplásica nem sinal de lesão pleuropulmonar no hemitórax esquerdo. Foi puncionado o derrame pleural. O líquido era turvo. O exame citopatológico foi negativo para células malignas, e o citológico diferencial mostrou neutrófilos 95% e macrófagos 5 %.O exame bacteriológico foi negativo. Realizada pleurostomia (jan. 91) por empiema pós pneumonectomia, foi constatada abundante fibrina e pouca secreção na

cavidade. Em março de 1991, como persistia com sintomas, realizou biópsia pleural.

Diagnóstico Microbiológico

O exame bacteriológico do líquido pleural, mostrou numerosos filamentos delgados ramificados Gram - positivos, que, corados pela técnica de Kinyoun, mostraram -se ácido- resistentes. Corados pela técnica de Ziehl - Neelsen, não apresentaram álcool -ácido - resistência. Em meio de Sabouraud cresceram colônias de *Nocardia spp.*

Tratamento e Evolução

O paciente recebeu cotrimoxazole em março de 1991 e teve alta. Retornou em 3 meses, quando novo controle radiológico de tórax mostrou marcada progressão no acúmulo de secreções na cavidade hemotorácica direita, onde não se observava camara gasosa residual. Realizou toracoplastia de Clagett e recebeu cefalosporina, analgésicos, nebulização e fisioterapia respiratória, tendo alta em alguns dias. Nessa internação já não usava cotrimoxazole. Após 6 meses, exame radiológico do tórax mostrou opacificação completa do hemitórax direito, sem desvio do mediastino significativo. Não havia surgido sinal de lesão pleuropulmonar nova à esquerda. O paciente estava assintomático.

CASO 14 - C.N.S., 42 anos, sexo masculino, branco, casado, natural de Cachoeira do Sul e residente em Gravataí, portador de DBPOC.

O paciente tinha de esclerose múltipla e desde 1988 usava prednisona 80 mg/dia. Internou no hospital de Clínicas de Porto Alegre em abril de 1990, queixando-se de edema e dor no cotovelo direito, febre persistente e paraparesia espástica do membro superior esquerdo. Tinha dor no joelho direito. Ao exame físico apresentava facies cushingóide. Apresentava também artrite séptica no joelho direito e bursite no cotovelo esquerdo. Apresentava abscessos na região inguinal direita, na região glútea esquerda e região interescapular e tumoração no braço esquerdo. O hemograma mostrava leucocitose com 5% de bastonados. Tinha desenvolvido diabetes secundária à corticoterapia. O exame radiológico de tórax não mostrava anormalidades.

Foi instituído um regime de antibióticos de amplo espectro para o tratamento dos múltiplos abscessos e da artrite presumivelmente séptica. Apesar disso, no décimo- segundo dia de antibioticoterapia o paciente ainda apresentava febre e o seu leucograma mostrava aumento da leucocitose e do desvio para a esquerda (18 900 Leucócitos com 9% de bastões). Foi colhida secreção de abscesso cutâneo da região cervical para exame,

Diagnóstico Microbiológico

O exame microscópico da secreção purulenta cervical mostrou numerosos filamentos actinomicéticos Gram- positivos e ácido- resistentes

(Kinyoun). O cultivo em meio de Sabouraud revelou colônias de *Nocardia spp.*

Foi também examinado o líquido, que tinha aspecto hialino, sem germes.

Tratamento Clínico e Evolução

O paciente recebeu SMX-TMP 1600 mg de 12/12h. Cessou a febre e houve melhora progressiva dos abscessos cutâneos. Manteve-se o cotrimoxazole por 12 meses. Foi reduzida a dose diária de prednisona para 40 mg/dia e para 10 mg por dia, posteriormente. O paciente veio à consulta 9 meses depois, com a resolução total dos abscessos cutâneos., usando espironolactona 100 mg/dia e 10 mg/dia de prednisona, além de SMX-TMP.

CASO 15 - E.S., 25 anos, preto, sexo masculino, natural de Guaíba e residente em Porto Alegre, agricultor, há 4 meses com polimiosite usando altas doses de corticóides.

Estivera recentemente internado, tendo tido alta há 6 dias com o diagnóstico de infecção de vias aéreas superiores, com 120 mg de prednisona/dia, com a recomendação de baixar 10 mg a cada 48 horas e ampicilina. Voltou à consulta queixando-se de expectoração hemática e purulenta, tosse persistente e dor VD em hemitórax posterior esquerdo. O exame radiológico de tórax em 10/6/91 mostrou focos de consolidação broncopneumônica bilaterais, mais extensos à esquerda e pequeno derrame pleural. Foi-lhe prescrita despacilina 400 000 U de 12/12h por 8 dias, que usou sem melhora. Nessa ocasião internou no hospital Conceição com dor epigástrica em queimação, anorexia e náusea. Ao exame físico apresentava temperatura axilar de 38,4 o C, frequência respiratória de 20 movimentos por minuto e leucocitose com 43% de bastonados e metamielócitos 1%. O paciente iniciou antibioticoterapia com a hipótese de pneumonia por germes hospitalares, recebendo gentamicina e cefalotina sem apresentar alívio sintomático. O exame microscópico do escarro mostrou cocobacilos Gram - positivos filamentosos, álcool -ácido- resistentes à técnica de Ziehl-Neelsen.

O exame radiológico do tórax em 01/7/91 mostrava extensas consolidações parenquimatosas nos Lobos Superiores e no LIE, onde se verificava grande lesão cavitária com nível líquido. Foi realizada punção

pulmonar percutânea diagnóstica aspirativa das lesões do lobo superior direito.

Diagnóstico Microbiológico

O exame de escarro feito primeiramente mostrou cocobacilos Gram - positivos filamentosos e a coloração de Ziehl- Neelsen evidenciou BAAR.

O exame do material aspirado do pulmão mostrou muitos filamentos delgados e ramificados Gram - positivos. Feita a coloração de Ziehl - Neelsen, essa não mostrou bacilos álcool-ácido-resistentes. A coloração de Kynioun revelou bacilos filamentosos ácido - resistentes. Semeados em alça de parafina, Sabouraud. e agar sangue , cresceu *Nocardia spp.*

Tratamento Clínico e Evolução

Foi iniciada SMX-TMP 800 mg de 12/12h , mantendo--se a prednisona em 40 mg/dia. No 4o dia o resultado do cultivo mostrou crescimento de *Nocardia spp.* Foi então substituída por sulfadiazina 1 g de 4/4 h com melhora clínica e radiológica, o que motivou alta hospitalar.

CASO 16 - A.A.D., 46 anos, branco, sexo masculino, natural e procedente de Cruz Alta, portador de DBPOC, internou no Pavilhão Pereira Filho para investigação de tumor cerebral e nódulo pulmonar constatados em 15/12/90, usando ampicilina para o tratamento de broncopneumonia e dexametasona (12 mg/dia) para o tratamento de cefaléia e edema cerebral.

Apresentava roncos difusos à ausculta do tórax. O hemograma mostrava leucocitose. Não tinha febre e as provas de função hepática eram elevadas. Relatava hepatite no passado.

A tomografia radiológica e a CT de pulmão mostraram nódulo de 1 cm de diâmetro no LSD em 28/1/91, sem adenomegalias mediastino-pulmonares, sem calcificações no seu interior. Havia também pequenos linfonodos pré traqueais à direita, menores que 2 cm.

O paciente persistia com cefaléia, tosse e escarro amarelado, porém sem febre. Exame radiológico de tórax feito nesse momento mostrou aumento significativo das lesões. Duas pesquisas de anticorpos anti-HIV foram negativas.

Foi realizada broncoscopia com biópsia transbrônquica no brônquio do segmento superior do LID, que mostrou sinais de compressão extrínseca. O fragmento da biópsia evidenciou granuloma com supuração de pequenos abscessos e ausência de células neoplásicas ao exame anatomo-patológico.

A CT cerebral mostrou várias lesões nodulares que se impregnaram com contraste iodado, comprometendo a cortical dos lobos parietais e a fossa posterior. Não se via o IVo. ventrículo e notava-se hérnia de culmen.

Punção pulmonar percutânea aspirativa radiologicamente orientada em 8/2/91 obteve material cujo exame microbiológico não mostrava germes e o citopatológico não mostrou células malignas.

Novo exame radiológico de tórax mostrou o aparecimento de dois novos nódulos pulmonares, um no segmento superior do LID e outro no LM.; projetado sobre o sexto espaço intercostal anterior à esquerda, observou-se possivelmente outro nódulo.

Houve piora clínica com alteração das provas hepáticas e a nova ecografia abdominal evidenciou fígado aumentado de volume, com aspecto de infiltração gordurosa.. O paciente foi a biópsia pulmonar a céu aberto.

Diagnóstico Anatomopatológico

O fragmento do lobo médio corado com hematoxilina e eosina mostrou granuloma com supuração de pequenos abscessos. A coloração de Gram (Brown- Brenn) e da prata (Grocott) evidenciaram filamentos delgados e ramificados sugestivos de *Nocardia spp.*

Diagnóstico Microbiológico

Todas as preparações e colorações do aspirado pulmonar foram negativas, não aparecendo germes nem células neoplásicas.

Feita cultura do fragmento do lobo médio obtido por biópsia pulmonar a céu aberto em meio de Sabouraud, essa revelou colônias de *Nocardia spp*

Tratamento e Evolução

Iniciou-se em 14/3/91 com SMX-TMP 1200mg EV de 6/6h e minociclina 100 mg VO 12/12h, mais penicilina cristalina 3 milhões de U EV 4/4h. Com piora progressiva do sensório, evoluiu para óbito em 4/5/91.

CASO 17- M.M.S., 60 anos, branco, sexo masculino, alcoolista, natural e residente em Porto Alegre, internou em 4/4/91 no hospital Ernesto Dornelles para investigação e tratamento de febre, sonolência e cefaléia. Era portador de linfoma não-Hodgkiniano do intestino delgado, tendo se submetido a cirurgia. Estava em tratamento quimioterápico com ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona em altas doses, tendo concluído o último curso em 13/3/91.

Havia feito radioterapia em 1984 para carcinoma epidermóide de laringe.

CT cerebral evidenciou duas massas em lobos frontais. O paciente recebeu dexametasona 16 mg/dia para o tratamento da hipertensão craniana. Realizada punção líquórica, essa não mostrou anormalidades. O hemograma mostrava leucocitose e anemia. O exame radiológico de tórax não mostrava alterações.

Com a hipótese diagnóstica de neoplasia cerebral, o paciente foi à craniotomia no Pavilhão São José em 6/4/91, quando se observou que as massas frontais estavam abscedadas.

Diagnóstico Anatomopatológico

O exame anatomopatológico (08/04/91) do material drenado dos abscessos cerebrais mostrou ausência de células malignas, e revelou em meio à secreção do abscesso numerosos filamentos delgados e ramificados, Gram - positivos.

Diagnóstico Microbiológico

O exame da secreção dos abscessos cerebrais mostrou numerosos filamentos delgados e ramificados Gram-positivos. À coloração de Ziehl-Neelsen não foram observados bacilos álcool - ácido - resistentes, porém, à coloração de Kinyoun, identificou-se a ácido - resistência dos filamentos. Em meio de Sabouraud cresceram colônias de *Nocardia spp.*

Evolução e Tratamento

O paciente recebeu SMX-TMP (2 g EV 6/6h) em 10/4/91 para o tratamento da nocardiose cerebral, porém começou a apresentar complicações cardíacas e respiratórias no pós-operatório imediato, assim como episódio de convulsões.

O exame radiológico de tórax em 14/4/91) mostrava focos de consolidação com componente atelectásico em ambos lobos inferiores. A fibrobroncoscopia revelou tampões mucosos obstruindo brônquios segmentares nos lobos inferiores. O exame do material colhido mostrou cocos Gram - positivos e bacilos Gram - negativos, tendo crescido *Pseudomonas aeruginosa* no cultivo. Foram então iniciadas amicacina e ceftazidime. Houve piora do quadro respiratório, com leucopenia severa e falência de múltiplos órgãos com óbito. no dia 23/4/91.



Figura 6: CT de crânio de março de 1991: área hipodensa no lobo frontal esquerdo, periférica com impregnação anular heterogênea.



Figura 7: CT cerebral de março de 1991: no lobo frontal direito existe outra área semelhante comprometendo parcialmente a cabeça do núcleo caudado e comprimindo o corno ventricular anterior.

4.3 - Resultados do Estudo Comparativo entre a Nossa Série de 17 Pacientes com Infecção por *Nocardia spp* e as Séries de Beaman e Presant : Tabelas e Testes de Significância Empregados

TABELA 1- INCIDÊNCIA DA INFECÇÃO POR *Nocardia spp* NOS SEXOS PARA AS SÉRIES DE PRESANT E NOSSA SÉRIE

| Sexo | Presant | Nossa série |
|-------------|----------------|--------------------|
| Masc. | 102 (69,4%) | 13 (76,4%) |
| Fem. | 45 (30,6%) | 4 (23,5%) |
| Total | 147 (100,0%) | 17 (100,0%) |

O valor de **P alfa** pelo teste do Qui- quadrado é 0,376 indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos para $P < 0,05$.

TABELA 2- INCIDÊNCIA DA INFECÇÃO POR *Nocardia spp* NOS SEXOS PARA AS SÉRIES DE BEAMAN E NOSSA SÉRIE

| Sexo | Beaman | Nossa série |
|-------------|---------------|--------------------|
| Masc. | 189 (74,7%) | 13 (76,4%) |
| Fem. | 64 (25,3%) | 7 (23,5%) |
| Total | 253(100,0%) | 17 (100,0%) |

O valor de **P alfa** pelo teste exato de Fisher é 0,126 indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos para $P < 0,05$.

TABELA 3 - DOENÇAS SUBJACENTES E CONDIÇÕES ASSOCIADAS PRÉVIAS À NOCARDIOSE PULMONAR LOCALIZADA NAS 2 SÉRIES ESTUDADAS E SUA RELAÇÃO COM A MORTALIDADE

| Doenças e fatores predisponentes prévios | Present N=147 1945-68 | Óbitos | Nossa série N= 17 1977-1991 | Óbitos |
|--|------------------------------|---------------|------------------------------------|---------------|
| 1)Nenhuma doença nem terapia prévia | 63 (42,8%) | 35 (55,0%) | 2 (11,8%) | 1(50,0 %) |
| 2)Doença de Cushing ou corticoterapia somente | 5 (3,4%) | 4 (80,0%) | | |
| 3)Doença prévia somente | 22 (15,0%) | 8 (36,4%) | 3 (17,7%) | 2 (75,0%) |
| 4)Doença prévia + corticóides e antituberculosos | 52 | 47 (90,4%) | &14 | 5 (35,7%) |

& Excluíram-se 2 óbitos não diretamente por nocardiose

TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES SEM DOENÇAS OU FATORES PREDISPONETES PRÉVIOS ENTRE AS SÉRIES DE PRESANT E NOSSA SÉRIE

| Nº de Pacientes | Casos de Presant e cols. | Casos de nossa série |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Previamente hígidos | 63 (42,8%) | 2 (11,8%) |
| Doença e/ou tratamento prévios | 84 (57,1%) | 15 (88,2%) |
| Total | 147 (100,0%) | *17 (100,0%) |

Aplicando-se o teste de Qui-Quadrado entre as duas séries acima, obtém-se um P alfa = 0,013 **indicando que há diferença estatisticamente significativa** entre os dois grupos. Ou seja, nossa série de pacientes é composta por maior número de pacientes imunodeprimidos do que a série de Presant e cols para um $P < 0,05$.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE A INCIDÊNCIA DE CÂNCER PRÉVIO NOS PACIENTES COM NOCARDIOSE ENTRE AS SÉRIES DE PRESANT E NOSSA SÉRIE

| Nº de casos | Presant e cols. | Nossa série |
|--------------------|------------------------|--------------------|
| Com câncer prévio | 22 (15,0%) | 6 (35,3%) |
| Sem câncer prévio | 125 (85,0%) | 11 (64,7%) |
| Total | 147 (100,0%) | 17 (100,0%) |

O valor de P alfa pelo teste exato de Fisher é 0,046 **indicando que há diferença estatisticamente significativa** entre as duas séries. Ou seja, nossa série teve significativamente maior número de pacientes com câncer do que Presant e cols para $P < 0,05$.

TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE A INCIDÊNCIA DE NOCARDIOSE PULMONAR NA SÉRIE DE PRESANT E COLABORADORES E EM NOSSA SÉRIE

| Órgão acometido | Presant e cols. | Nossa série |
|------------------------|------------------------|--------------------|
| Pulmão | 116 (78,9%) | 13 (76,4%) |
| Outros órgãos | 31 (21,1%) | 4 (23,5%) |
| Total | 147 (100,0%) | 17 (100,0%) |

O valor de P alfa pelo teste exato de Fisher é 0,512 indicando não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,05$.

TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO CUTÂNEA POR *Nocardia spp* NA NOSSA SÉRIE E NA SÉRIE DE PRESANT E COLABORADORES

| Órgão acometido | Presant e cols | Nossa série |
|------------------------|-----------------------|--------------------|
| Pele | 45 (30,6%) | 2(11,8%) |
| Outros órgãos | 102 (69,4%) | 15 (88,2%) |
| Total | 147 (100,0%) | 17 (100,0%) |

O valor de P alfa pelo teste exato de Fisher = 0,084 indicando não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,05$.

TABELA 8 - ESTUDO COMPARATIVO DA NOCARDIOSE DO SNC ENTRE A SÉRIE DE PRESANT E COLABORADORES E NOSSA SÉRIE

| Órgão acometido | Presant | Nossa série |
|------------------------|----------------|--------------------|
| SNC | 64 (43,5%) | 1 (5,9%) |
| Outros órgãos | 83 (56,5%), | 16 (94,1%) |
| | 147 (100,0%) | 17 (100,0%) |

O valor de P alfa pelo teste do Qui-quadrado é 0,03 **indicando que o resultado é estatisticamente significativo**. Ou seja, Presant e cols. tiveram significativamente mais comprometimento do SNC do que nós para um valor de $P < 0,05$.

TABELA 9 - ESTUDO COMPARATIVO DA NOCARDIOSE SISTÊMICA ENTRE A SÉRIE DE PRESANT E COLABORADORES E NOSSA SÉRIE

| Padrão da Nocardiose | Presant | Nossa série |
|-----------------------------|----------------|--------------------|
| Sistêmica | 68 (46,2%) | 3 (17,6%) |
| Localizada | 79 (45,2%) | 14 (82,3%) |
| Total | 147 (100,0%) | 17 (100,0%) |

O valor de P alfa pelo teste do Qui-quadrado é 0,024 **indicando que o resultado é estatisticamente significativo**. Ou seja, Presant e cols. tiveram mais casos de nocardiose sistêmica do que nós para um valor de $P < 0,05$.

TABELA 10 - OCORRÊNCIA DE DISSEMINAÇÃO ENTRE 17 PACIENTES DE NOSSA SÉRIE COM CORTICOESTERÓIDES OU NÃO PREVIAMENTE À INFECÇÃO POR *Nocardia spp*

| Nº de casos | disseminaram | não disseminaram |
|--------------------|---------------------|-------------------------|
| com corticóide | 2 (66,7%) | 10 (71,4%) |
| sem corticóide | 1 (33,3%) | 4 (28,6%) |
| Total | 3 (100,0%) | 14 (100,0%) |

O valor de P alfa pelo teste exato de Fisher = 0,676 indica que não houve diferença estatisticamente significativa entre a disseminação da doença nos grupos com corticóide e sem corticóide previamente para $P < 0,05$.

TABELA 11 - COMPARAÇÃO ENTRE SMZ-TMP E SULFONAMIDA UTILIZADOS EM 13 PACIENTES COM NOCARDIOSE PLEURO-PULMONAR E SUA RELAÇÃO COM A MORTALIDADE

| Nº de casos | SMZ-TMP | S |
|--------------------|----------------|-------------|
| óbitos | 4 (50,0%) | 1 (33,3%) |
| sobreviventes | 4 (50,0%) | 2 (66,6%) |
| Total | 8 (100,0%) | *3 (100,0%) |

*Foram excluídos 2 casos em que foram utilizadas ambas drogas seqüencialmente mas houve óbito em 7 dias apesar do tratamento. Foram também excluídos 2 casos de óbito por outra causa que não Nocardiose. Um caso (no. 11) recebeu sulfonamida obtendo cura e depois de 7 meses recebeu SMX-TMP por recidiva no outro pulmão, tendo por isso aparecido nos dois grupos.

O valor de P alfa pelo teste exato de Fisher é 0,575 indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,05$ - em outras palavras, não houve maior eficácia de uma droga em relação à outra.

Em nossa série, na maior parte dos casos que usavam corticóides previamente, esse foi mantido, apesar de reduzida a dose em alguns casos, conforme consenso na literatura. Em alguns casos foram usados associados às sulfonamidas ou SMX-TMP outros antibióticos, ou quimioterápicos (ver quadro 6 item 4.2). Um caso sofreu cirurgia de drenagem de abscesso subfrênico, no qual foi comprovada a etiologia por *Nocardia* e outro sofreu toracoplastia com drenagem de empiema pós pneumonectomia no qual fora anteriormente diagnosticado *Nocardia*.

Os pacientes com nocardiose pulmonar que obtiveram cura foram em número de 6, dos quais 4 pacientes realizaram antibioticoterapia por 6 meses ou mais. Outro paciente usou por 3 meses e o último obteve melhora em 10 dias de tratamento hospitalar, tendo alta depois- e então não conseguimos mais informações desse paciente. Houve uma paciente que recidivou a nocardiose pulmonar apesar de 6 meses de tratamento com

sulfadiazina (1 mês depois de encerrado o tratamento). Teve cura novamente usando dessa vez SMX-TMP.

TABELA 12- COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE GERAL ENTRE AS SÉRIES DE PRESANT E COLABORADORES E NOSSA SÉRIE

| Nº de casos | Presant e cols. | Nossa série |
|--------------------|------------------------|--------------------|
| Óbitos | 82 (59,0%) | 7 (46,7%) |
| Curas | 57 (41,0%) | 8 (53,3%) |
| Total | 139 (100,0%) | *15 (100%) |

*Foram excluídos 2 casos cujo óbito não foi atribuído diretamente à nocardiose

O valor de P alfa pelo teste do Qui- Quadrado é 0,358 indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,05$.

DEMORA DIAGNÓSTICA:

Procuramos, em nossa série de 17 pacientes, identificar quantos dias em média se dispenderam para fazer o diagnóstico de nocardiose para então iniciar o tratamento. Realizado o teste "T" de Student entre os dois grupos (pacientes que obtiveram cura e pacientes que foram a óbito) constatamos que P alfa= 0,75 entre os dois grupos, o que nos permite afirmar que não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos - em outras

palavras, a demora diagnóstica no grupo de pacientes que foram a óbito não foi maior do que a demora diagnóstica do grupo que sobreviveu.

Vemos que Presant, dos 147 pacientes de sua série, obteve somente 74 pacientes com dados de evolução suficientes para serem analisados quanto à demora diagnóstica, nos quais esta em média foi 11,7 semanas com um desvio padrão de 16,5 semanas, oscilando de 2 dias a 29 meses (ou 116 semanas); e **5,34 semanas** na nossa série, com Desvio Padrão de 5,05 semanas. Aplicando o teste "T" de Student entre as duas médias observamos que **há diferença estatisticamente significativa entre ambas para $P < 0,05$** , ou seja, a nossa demora diagnóstica foi **significativamente menor** do que a de Presant e colaboradores para $P < 0,05$.

TABELA 13 - EXAME DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DEMORA DIAGNÓSTICA MENOR DO QUE 3 SEMANAS E MORTALIDADE PARA PRESANT E COLS.

| Número de pacientes | Demora até 3 semanas | Demora = ou > 3 semanas |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Óbitos | 20 (57,1%) | 8 (20,5%) |
| Sobreviventes | 15 (42,8%) | 31 (79,5%) |
| Total | 35 (100,0%) | 39 (100,0%) |

O valor de P alfa pelo teste do Qui-Quadrado é 0,001 indicando que **há diferença estatisticamente significativa entre os grupos para $P < 0,01$** .

Em outras palavras, o grupo de pacientes cujo diagnóstico foi feito mais precocemente teve uma mortalidade maior.

TABELA 14- COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE POR NOCARDIOSE LOCALIZADA COM A MORTALIDADE POR NOCARDIOSE DISSEMINADA EM 17 PACIENTES COM INFECÇÃO POR *Nocardia spp*

| Nº de casos | Nocardiose Localizada | Nocardiose disseminada |
|--------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Óbitos | 5 (41,7%) | 2 (66,7%) |
| Vivos | 7 (58,3%) | 1 (33,3%) |
| Total | *12 (100,0%) | 3 (100,0%) |

*Excluídos dos 14 casos de doença localizada 2 óbitos por outra causa que não nocardiose

O valor de P alfa pelo teste exato de Fisher é 0,446 indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,05$.

Isso significa que o grupo de pacientes com nocardiose sistêmica em nossa série não teve uma mortalidade significativamente maior ($P < 0,05$) do que os pacientes com nocardiose pleuro-pulmonar localizada.

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DA MORTALIDADE POR NOCARDIOSE PLEURO-PULMONAR LOCALIZADA ENTRE A SÉRIE DE PRESANT E COLS. E NOSSA SÉRIE

| Nº de casos | Presant | Nossa série |
|--------------------|----------------|--------------------|
| Óbitos | 27 (38,0%) | 5 (45,4%) |
| Curas | 44 (62,0%) | 6 (54,5%) |
| Total | 71 (100,0%) | *11(100,0%) |

* Excluídos dos 13 casos de doença pleuro-pulmonar localizada 2 casos que foram a óbito por outra causa que não a nocardiose

O valor de P alfa pelo teste exato de Fisher é 0,438 indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,05$.

Isso significa que nossa série teve percentualmente maior mortalidade do que a série de Presant e cols., porém essa mortalidade não chegou a ser significativamente maior ($P < 0,05$).

TABELA 16 - EXAME DA MORTALIDADE EM 13 PACIENTES COM NOCARDIOSE PLEURO PULMONAR LOCALIZADA DE NOSSA SÉRIE RELACIONADA AO USO PRÉVIO DE CORTICÓIDES E ANTIBLÁSTICOS

| Nº de casos | Com previamente medicações | Sem previamente medicações |
|--------------------|---|---|
| Óbitos | 3 (42,8%) | 2 (50,0%) |
| Curas | 4 (57,1%) | 2 (50,0%) |
| Total | *7 (100,0%) | 4 (100,0%) |

* Excluídos 2 óbitos não diretamente causados por nocardiose

O valor de P alfa pelo teste exato de Fisher é 0,547 indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,05$.

Na nossa série de 17 pacientes tivemos 14 casos de nocardiose localizada, (sendo 13 pleuro pulmonar e 1 caso de nocardiose cutânea). Desses 13 casos de nocardiose pulmonar localizada tivemos 9 casos que usavam previamente corticosteróides em doses altas, dos quais 3 foram a óbito diretamente por nocardiose e outros 2 foram a óbito por outra causa.. Desses 3 pacientes que foram a óbito diretamente por nocardiose, 2 usavam também antiblásticos.

Examinando a ocorrência de óbitos nos pacientes com nocardiose localizada que usavam corticoesteróides e antiblásticos previamente à infecção por *Nocardia* (6 pacientes) e no grupo de pacientes que não fazia uso desse medicamento (4 pacientes), em nossa série, pelo teste exato de Fisher, não se obtém diferença estatisticamente significativa para $P < 0,05$ (tabela 16).

TABELA 17 - EXAME DA MORTALIDADE EM 36 PACIENTES COM NOCARDIOSE PLEURO- PULMONAR LOCALIZADA COM DOENÇAS SUBJACENTES DA SÉRIE DE PRESANT *et al* RELACIONADA AO USO PRÉVIO DE CORTICOESTERÓIDES E ANTIBLÁSTICOS

| Nº de casos | Com previamente medicações | Sem previamente medicações |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Óbitos | 23 (88,5%) | 2 (20%) |
| Curas | 3 (11,5%) | 8 (80%) |
| Total | 26 (100%) | 10 (100%) |

O valor de Palfa pelo teste de Fisher é 0,00, indicando **que há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,01$** Ou seja, a mortalidade foi maior no grupo de pacientes com nocardiose localizada que fazia uso de corticoesteróides e antiblásticos para o tratamento das doenças prévias do que aqueles pacientes com doenças prévias **que não usavam esses medicamentos.**

TABELA 18 - EXAME DA MORTALIDADE NOS PACIENTES COM NOCARDIOSE LOCALIZADA DA SÉRIE DE PRESANT E COLABORADORES COM E SEM FATOR PRÉVIO IMUNODEPRESSOR

| Nº de casos | Com doença prévia imunodepressora e/ou fator associado imunodepressor | Sem doença prévia imunodepressora nem fator associado imunodepressor |
|--------------------|--|---|
| Óbitos | 23 (88,5%) | 4 (14,8%) |
| Curas | 3 (11,5%) | 23 (85,2%) |
| Total | 26 (100,0%) | 27 (100,0%) |

O valor de P alfa pelo teste do Qui-quadrado é 0,00 indicando que há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para $P < 0,01$.

Comparando-se na série de Presant e colaboradores a mortalidade em pacientes que tinham fator imunodepressor previamente à nocardiose àqueles que não tinham fator prévio imunodepressor pelo teste do Qui-quadrado (tabela 18) constata-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos , pois P alfa= 0,00 - o que significa que a mortalidade foi maior no grupo de pacientes que tinha doença prévia

imunodepressora e/ou fator prévio imunodepressor. Os pacientes que tinham fator prévio imunodepressor tinham risco de morrer quase 6 vezes maior do que o grupo que não tinha fator e/ou doença prévia imunodepressora. (Risco relativo= 5,97 para um intervalo de 2,39 a 14,91).

Comparando-se na nossa série de 13 pacientes com nocardiose pleuro-pulmonar localizada (excluindo-se 2 óbitos por outra causa que não nocardiose) a mortalidade do grupo que tinha doença ou fator imunodepressor previamente com o grupo que não apresentava imunodepressão observa-se que a proporção de óbitos é igual em cada grupo (50%). Ou seja, apesar de serem muito doentes, os pacientes que apresentavam fator prévio imunodepressor não tiveram mais óbitos em nosso grupo. Isso difere inteiramente dos resultados de Presant e colaboradores (item 5.2, tabela 20) que no grupo com doença prévia ou fator prévio imunodepressor teve uma mortalidade de 88,5% enquanto a mortalidade no grupo de pacientes hígidos foi 14,8%.

5. DISCUSSÃO

5.1 - Apresentação clínico-radiológica da nocardiose

PRINCIPAIS ÓRGÃOS ATINGIDOS PELA NOCARDIOSE

| | | PULMÃO | SNC | PELE |
|--|-----------|--------|-------|-------|
| MURRAY <i>et al</i> (1961) (1890 - 1961) | 179 casos | 31% | 5% | 14,5% |
| PRESANT <i>et al</i> (1945-1968) | 147 casos | 78,9% | 43,5% | 30,6% |
| PALMER <i>et al</i> (1961-1971) | 243 casos | 73% | 23% | 5,0% |
| BEAMAN <i>et al</i> (1972-1974) | 253 casos | 56,5% | 15,4% | 15,4% |
| NOSSA SÉRIE (1977-1991) | 17 casos | 82,3% | 5,9% | 11,8% |

Comparando-se a localização da nocardiose para os diversos autores que fizeram um levantamento de casos de nocardiose e os reuniram em séries (ver quadro acima) , observamos que para todos **o órgão mais frequentemente atingido é o pulmão**. Em segundo lugar vem o **SNC** que é considerado um órgão de localização secundária, habitualmente **o órgão mais frequentemente atingido pelas metástases da nocardiose**, a ponto de ultrapassar a frequência da nocardiose cutânea somando-se os casos de nocardiose cutânea primária e metastática. Para nós, o órgão mais frequentemente atingido foi o pulmão, em segundo lugar a pleura (3 casos), em terceiro a pele (2 casos) e por fim o SNC (1 caso comprovado). Tivemos

também o acometimento de linfonodo axilar em 1 caso e o acometimento do abdômen em 1 caso, o qual apresentou-se com derrame pleural e abscesso subfrênico ipsilateral.

Entre os casos que apresentaram nocardiose na pleura destaca-se o caso 13, paciente que teve consolidação teleobstrutiva por neoplasia de pulmão acompanhada de derrame pleural na sua primeira apresentação. Posteriormente esse paciente submeteu-se a pneumonectomia direita e foi indicada radioterapia dirigida ao hilo pulmonar direito 6 semanas após a cirurgia. O paciente retornou após 3 meses, com dor torácica direita, quando foi feito o diagnóstico de empiema por *Nocardia spp.* Iniciado o tratamento clínico combinado com cirurgia de drenagem definitiva, o paciente obteve cura. Podemos nos perguntar se o primeiro derrame pleural que esse paciente apresentou, por "pneumonia tele obstrutiva" já não teria sido contaminado por *Nocardia*. Ou se apenas era um portador que veio a apresentar infecção ativa na pleura remanescente no curso da radioterapia (reconhecidamente depressora das defesas imunológicas). Apoiados por essas evidências de localização ipsilateral e pela experiência dos autores revisados, consideramos que o derrame pleural nesse caso apresentado teve como foco primário uma infecção no pulmão. Estudos recentes, que tiveram exame mais cuidadoso do escarro e reavaliaram isolamentos descritos tanto em achados casuais quanto em casos de doença estabelecida, indicam que a doença é mais comum do que previamente se pensava e que algumas dessas infecções podem ter natureza benigna ,

podem ser temporárias ou ser crônicas sem doença pulmonar clinicamente (RIPPON, 1988).

Comparando-se o envolvimento de órgãos pela nocardiose em nossa série com as demais séries da literatura, especialmente com a série de Presant e colaboradores, observamos que a nocardiose incidiu igualmente no pulmão e na pele em ambas séries. Comparando-se, porém, a ocorrência de nocardiose do SNC e nocardiose sistêmica observou-se que Presant teve mais casos de nocardiose com comprometimento do SNC e de nocardiose sistêmica do que nós (ver item 5.2 tabelas 8 a 11). Apesar de reportar a ocorrência da nocardiose de 1945 a 1968, os casos clínicos levantados por Presant e colaboradores revelaram maior incidência de nocardiose do SNC e conseqüentemente de nocardiose sistêmica.

Isso provavelmente se deve ao fato de que em nossa série não foram pesquisados sistematicamente abscessos cerebrais pela tomografia computadorizada, que poderia tê-los detectado nos casos com sintomas neurológicos. Além disso, não houve a comprovação anatomopatológica de nocardiose cerebral em casos que a CT mostrou nódulos, em nossa série.

Dos nossos 3 casos de nocardiose sistêmica , conseguimos comprovar o foco primário e o foco secundário apenas no caso 8. No caso 14 , paciente que se apresentou com febre e abscessos cutâneos em várias regiões do corpo cuja cultura revelou *Nocardia species* , não pudemos determinar o primeiro local afetado, porém, devido à apresentação disseminada das lesões cutâneas consideramos que estas tenham se distribuído por via hematogênica, configurando um caso de

nocardiose extrapulmonar, sistêmica - de foco primário ignorado (pulmão ou pele), com acometimento articular, também provavelmente por *Nocardia*, pois respondeu bem a SMX - TMP. KOLL *et al*, (1992), mostram alguns casos de artrite por *Nocardia species*.

Consideramos o caso 17 como nocardiose extrapulmonar (cerebral) e nocardiose sistêmica também apoiados na literatura; nesse caso, o achado de *Nocardia* nos abscessos cerebrais nos indica que o cérebro foi o local de "metástase" de uma infecção primária de outro órgão, a partir da qual o microorganismo se disseminou por via hemática. Como FRAZIER *et al* (1975) e outros autores consideramos que a doença cerebral por *Nocardia* é secundária à disseminação hemática de um foco primário pulmonar ou cutâneo - pois como tão bem coloca RIPPON (1988) a porta de entrada da infecção é o pulmão ou a pele e o microorganismo tem tropismo pelo SNC.

No caso 17, nocardiose cerebral, muito provavelmente a infecção primária também foi no pulmão, como os casos de FRAZIER e colaboradores (1975). Esse caso foi a óbito, o que está de acordo com os relatos da literatura, que atribuem à nocardiose cerebral alto risco de morte.

No caso 10, paciente portadora de neoplasia de mama que apresentou nódulos cerebrais e nocardiose pulmonar, não foi esclarecida a etiologia dos nódulos cerebrais. A paciente foi a óbito, o qual não podemos atribuir a nocardiose diretamente.

No caso 2, nocardiose pulmonar após ressecção de neoplasia cerebral, houve provavelmente recidiva da neoplasia cerebral, que levou a

paciente ao óbito depois de nova craniotomia. Não conseguindo obter esse novo anatomopatológico, presumimos ter havido recidiva local do tumor e assim não atribuímos esse óbito a nocardiose diretamente.

Os achados radiológicos no nosso grupo de 17 pacientes, como é o usual nos relatos de casos, mais freqüentemente foram infiltração pulmonar ou consolidação e cavidades pulmonares. GROSSMAN, BRAGG, ARMSTRONG (1970), revisando os achados radiológicos de 8 casos de nocardiose diagnosticados no "Memorial Sloan-Kettering Center" e 4 casos no "New York Hospital" , dos quais 67% tinham doença neoplásica e 75% estavam em corticoterapia prolongada, **encontraram cavitação e infiltração lobar mais freqüentemente**. Somente em 1 dos 7 casos as paredes da cavidade não foram espessas. Em um paciente a consolidação foi acompanhada de abaulamento da cissura maior. O padrão de doença aguda caracterizada por infiltrado alveolar difuso foi observado em 1 paciente e doença multinodular difusa em outro. Um paciente apresentou nódulo solitário, 2 pacientes apresentaram derrame pleural. Envolvimento hilar, fístulas e calcificação pulmonar não foram observados.

FEIGIN (1986) relata em 21 casos de nocardiose com manifestações pulmonares , (dos quais 12 casos tinham, além da comprovação microbiológica, achados anatomopatológicos) , os seguintes padrões radiológicos: 1) **consolidações** e nódulos pulmonares irregulares, geralmente escavados 2) nódulos, massas e padrões intersticiais 3) derrames pleurais comumente.

O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com lesões escavadas neoplásicas e com pneumonia bacteriana estafilocócica e por *Klebsiella*. Para GROSSMANN *et al*, a tuberculose, a histoplasmose, a actinomicose e a blastomicose podem produzir um padrão indistinguível das lesões de nocardiose no pulmão. Nessa última, porém, não há calcificação. Ainda postula que a aspergilose, a criptococose, a blastomicose e a mucormicose podem produzir lesões pulmonares similares às da nocardiose.

Em 1990 foi publicado um levantamento sobre nocardiose pulmonar em 21 pacientes com SIDA por KRAMER & UTTACHANDANI (1990), diagnosticados na universidade de Miami. A apresentação radiológica mostrou consolidação lobar ou multilobar (52%), massa solitária (24%), infiltrados reticulonodulares (33%) e derrame pleural (33%). Cavitação foi comum (62%) e os lobos superiores foram mais comumente envolvidos (71%). Os autores concluíram que a apresentação radiológica da nocardiose associada à SIDA é variável, porém não é significativamente diferente do grupo de pacientes não sidéticos com nocardiose, conforme reportado por FEIGIN em 1986. Esses autores sugerem que algumas evidências podem apontar para o diagnóstico de nocardiose pulmonar, como o achado de uma massa solitária; ou uma apresentação radiológica "clássica" de tuberculose pulmonar que não responde aos tuberculostáticos, que deve levantar a suspeita de nocardiose; nos pacientes com SIDA a apresentação radiológica de tuberculose comumente não inclui cavitação ou

lesões em lobos superiores - porisso é preciso pensar em nocardiose (FEIGIN, 1986).

Concluimos que, apesar de a ocorrência de nocardiose cerebral e conseqüentemente sistêmica ter sido significativamente menor em nossa série, o padrão de apresentação clínico - radiológico da doença se manteve.

5.2 - Imunodepressão

Observamos em nossa série que a infecção por *Nocardia species* foi predominantemente oportunística : 88,9% dos nossos pacientes possuíam doenças subjacentes ou condições associadas a essas doenças que diminuem a reação imunológica de defesa celular. A literatura também apresenta em todas as grandes séries de nocardiose uma ocorrência maior desta infecção em pacientes com doenças subjacentes ou condições associadas imunodepressoras , entre 51,2% e 77% como mostraremos a seguir.

Para MURRAY *et al* (1961), o levantamento dos casos em que nocardiose ocorreu associada a outras doenças, particularmente crônicas, em que havia corticoterapia de longa duração mostrou : leucemia , doença de Hodgkin, LES, asma, pênfigo vulgar, proteinose alveolar pulmonar, carcinoma de mama, tuberculose pulmonar, enfisema e bronquiectasias, antracosilicoses, ferimentos de guerra, cisto pilonidal, doença de Paget, disproteinemia.

Em metade dos casos observados por PALMER *et al* (1974), uma condição subjacente foi observada. Corticoterapia foi fator predisponente em 23% dos casos de infecção por *Nocardia*, enquanto outras condições associadas com alteração da imunidade (incluindo leucemias, linfomas, pancitopenia, hipogamaglobulinemia, doença crônica granulomatosa e deficiência humoral) contribuíram em 17% dos casos; doença pulmonar (incluindo tuberculose, DPOC, pneumonia prévia e oletórax) foi encontrada

em 12%. Porém, em 41% (97 de 243 casos) não foi encontrado um fator predisponente ou condição associada que favorecesse a infecção por *Nocardia*.

PRESANT *et al* (1973) fizeram um levantamento das infecções por *Nocardia* entre 1945 e 1968, obtendo 147 casos- desse total, 63 casos(42,85%) foram em pacientes previamente hígidos enquanto 57,14% apresentavam doenças subjacentes facilitadoras da infecção ou tratamentos reconhecidamente imunodepressores, tendo porisso sido considerados casos em que a nocardiose foi infecção oportunística.

BEAMAN *et al* (1976) mostraram que em 53% dos casos (134 de 253) *Nocardia* foi considerada um patógeno oportunista; esse grupo apresentava, como doenças subjacentes ou condições associadas à nocardiose, por ordem de frequência: múltiplos fatores (por exemplo, transplante renal recebendo tratamento imunossupressor) totalizando 96 casos em 253, que corresponde a 38% do total, seguindo-se 75 casos de 253 (30%), grupo constituído por casos de "imunossupressão", compreendendo pacientes em quimioterapia por cancer, em terapia imunossupressora, em uso de corticóides, em radioterapia; segue-se o grupo de pacientes com cancer de todos os tipos, representado por 39 em 253 casos(15%); segue-se o grupo de pacientes transplantados contribuindo com 34 em 253 (13%), Os pacientes com bronquite crônica, doença granulomatosa crônica e sarcoidose que foram reunidos num grupo (miscelânea) representam 23 em 253 casos(9%) e finalmente aparecem 15 pacientes em 253 (6%) com tuberculose prévia e outros 4 pacientes com

proteínose alveolar em 253 (2%). Em 32% dos casos (81 de 253) não se obteve informações sobre fatores predisponentes ou condições associadas ao aparecimento da doença.

FRAZIER , ROSENOW , ROBERTS (1975) revisaram 25 culturas de *Nocardia* que foram obtidas entre agosto de 1972 e julho de 1974, na "Mayo Clinic", e os dados clínicos dos pacientes, que foram divididos em 3 grupos. O grupo de 11 pacientes com diagnóstico de nocardiose pulmonar e sistêmica tinha imunossupressão resultante de tratamento ou de doença subjacente em 10 casos, dos quais 8 haviam recebido corticóide. Infecção cutânea foi encontrada em 2 casos e envolvimento do SNC em 2 pacientes, também. O 2o. grupo de pacientes apresentava nocardiose extrapulmonar sem acometimento pulmonar. Dos 5 casos desse grupo, 3 pacientes apresentavam condições predisponentes para nocardiose (2 tinham linfoma e 1 hipernefoma metastático) e estavam recebendo medicações imunossupressivas.

O 3o. grupo, cujo exame cultural de escarro foi positivo para *N. asteroides* e *N. brasiliensis* (1 caso) apresentava exame radiológico do tórax sem anormalidade. Condições predisponentes estavam presentes em 4 dos 9 pacientes. Acompanhados por bastante tempo, 7 desses pacientes não desenvolveram nocardiose pulmonar (somente 1 recebeu tratamento para a doença). Esses autores sugerem que nocardiose deve sempre ser considerada em pacientes cujo sistema imunológico está suprimido por medicações ou sérias condições subjacentes; consideram os abscessos cerebrais por *Nocardia* fator de mau prognóstico, apesar da boa penetração

do sulfametoxazol-trimetoprim no SNC, pois os 2 pacientes com abscesso cerebral de sua série foram a óbito. Consideram que o grupo 3 possa representar " infecção subclínica" ou a possibilidade de um estado de "portador".

Para GEISELER & ANDERSEN (1979) num total de 78 pacientes, doenças associadas ou condições predisponentes estavam presentes em 40 (51,2%) : neoplasia em 8; proteinose alveolar em 6; transplante cardíaco em 6; tuberculose em 5; anemia hemolítica imune em 2; uso de imunossupressores ou citotóxicos (mais comumente corticóides) em 23 pacientes e outras doenças (6 pacientes). Concluíram que mesmo os pacientes que usavam imunossupressores poderiam sobreviver se sua doença fosse somente pleuropulmonar, se fossem tratados precocemente e se não refizessem a doença ou a disseminassem para o cérebro dentro dos 3 primeiros meses.

Até 1982 haviam sido reportados 51 casos de nocardiose por *N. asteroides* em crianças , com uma mortalidade de 40% aproximadamente. Desses 51 casos , havia doença subjacente em 37 casos (72,5%), com doença granulomatosa crônica sendo a mais comum. *N. brasiliensis* contribuiu para 12 casos em crianças até o ano de 1981, e todos os 4 casos que foram a óbito eram de nocardiose disseminada.(LAW & MARKS, 1982).

Em nossa série corticoterapia foi a causa mais freqüente de imunossupressão, pois estava sendo usada em 11 pacientes (64,7%), em altas doses. Em 2o. lugar aparece neoplasias, que incidiram em 6 pacientes

(35%), Em terceiro lugar aparece DBPOC, em 6 pacientes também, associada em 4 casos a outras doenças imunodepressoras. Nós tivemos 2 casos de pacientes respectivamente com 39 e 46 anos que apresentavam como doença subjacente somente DPOC, os quais tiveram nocardiose pulmonar. Esses pacientes não tinham nenhum outro fator de imunossupressão. Em um caso a nocardiose se manteve restrita ao pulmão e o paciente obteve cura. No outro caso a nocardiose pulmonar acompanhou-se de nódulos cerebrais e o paciente foi a óbito.

As outras doenças encontradas nesse grupo de pacientes e que causavam imunossupressão "per se" ou pela corticoterapia associada são LES, transplante renal (2 casos), hepatite crônica (2 casos), SIDA, esclerose múltipla, polimiosite. Apenas 2 pacientes de nossa série (11,8%) não apresentavam nenhuma doença nem condição associada causadora de imunodepressão que pudesse predispor à infecção por *Nocardia*.

A associação entre a infecção por *N. asteroides* e defeitos imunológicos despertou a atenção dos médicos para procurar um defeito da imunidade do hospedeiro em pacientes com nocardiose. O mesmo não se aplicava, porém, para infecções cutâneas primárias causadas por *N. brasiliensis*. Na sua maioria, as infecções por essa espécie comprometia indivíduos previamente saudáveis.

A preocupação com o estado do hospedeiro na infecção por *Nocardia* começou a ganhar adeptos e a literatura de língua inglesa da década de 80 nos mostra trabalhos tentando identificar alterações no estado

imunológico do hospedeiro e reações de defesa celulares específicas envolvidas na nocardiose (FILICE *et al* , 1980).

Num período de 10 anos, conforme GROSSMAN , BRAGG, ARMSTRONG (1970) o " Memorial Sloan Kettering Hospital " de Nova Iorque reconheceu 22 pacientes, dos quais 13 pacientes (59%) eram **imunodeprimidos** e **11 pacientes (50%) recebiam altas doses de corticóides** (20 mg de prednisona por dia ou mais). **A mortalidade foi de 50%.**

BEAMAN & BEAMAN (1994) , fazendo um levantamento dos casos de nocardiose desde 1950 obtiveram 1050 casos, excluindo micetomas e as revisões de casos já publicados. Destes 1050 casos, escolheram 500 casos publicados de 1980 em diante e os compararam com outros 500 casos ocorridos entre 1950 e 1979. Observaram que a incidência de pacientes com nocardiose que era previamente sadio passou de 48,4% para 28,4% após 1980. Dos 1000 casos selecionados, 643 ocorreram em pacientes com condições predisponentes a infecção por *Nocardia spp*, enquanto em 384 pacientes com nocardiose essa foi uma infecção primária. Em 23 casos não havia informação adequada para avaliar a condição prévia do paciente.

Os 643 casos em que *Nocardia* foi patógeno oportunista podem ser divididos em categorias de doenças predisponentes específicas, das quais as mais importantes após 1980 foram transplante de órgãos, que subiu de 37 para 103 casos e SIDA, que não havia antes de 1980 e depois chegou a contribuir com 49 casos. Em segundo lugar no grupo de 643 casos em que

a nocardiose foi uma infecção oportunística, depois dos transplantes, vem o grupo das neoplasias como linfoma e linfossarcoma (32 casos), doença de Hodgkin (36 casos), leucemia (30 casos), e outros tipos de cancer (30 casos), somando 131 casos. Tuberculose (36 casos), que tem sido citada freqüentemente, "per se" não se constitui fator predisponente, pois algumas vezes ocorre concomitante à nocardiose, desconhecendo-se qual foi a primeira infecção e até mesmo se uma infecção predispõe à outra. Outras doenças como enfisema (15 casos), asma (10 casos), proteinose alveolar (23 casos), sarcoidose (8 casos), alcoolismo (22 casos), artrite com uso de esteróides (7 casos) apresentaram baixa incidência sem sofrer modificação nas duas épocas. Diabete aumentou de 5 para 7 casos, somando 12 casos no total.

Dentre as doenças imunodepressoras que predispõem à nocardiose, em todas as séries aparecem muito freqüentemente as neoplasias, cuja incidência em nossa série é maior do que a incidência na série de Presant e colaboradores (item 4.3, tabela 5).

Observa-se que também existe diferença estatisticamente significativa para as duas séries quanto à incidência de doenças ou fatores imunodepressores entre ambas. (item 4.3, tabela 6), revelando que nós tivemos significativamente maior número de pacientes com doenças prévias imunodepressoras ou fatores prévios imunodepressores do que Presant e colaboradores, o que torna a nocardiose para nós uma infecção significativamente mais oportunística do que a maioria das séries da literatura ($P < 0,05$).

Qual seria a explicação mais provável para este fato? Provavelmente nossa série é significativamente mais oportunística devido à tendência das 2 últimas décadas, época marcada pela proliferação de tratamentos dirigidos a impedir o crescimento das neoplasias através do uso de imunoblásticos e corticóides em altas doses, associados ou não a radioterapia, tratamentos que levam a profunda perturbação do sistema imunológico, notadamente das reações celulares de defesa. Em 1971, ARMSTRONG, YOUNG, MEYER e BLEVINS, estudando as doenças neoplásicas observaram a incidência de complicações infecciosas e posteriormente YOUNG, ARMSTRONG, BLEVINS e LIEBERMAN (1971), estudaram particularmente a nocardiose em pacientes portadores de neoplasias, levantando entre 1960-1970 22 isolamentos de *Nocardia* em um hospital para o tratamento de câncer em Nova Iorque, dividindo-os em 2 grupos. O primeiro era formado por 13 pacientes com neoplasias recebendo radioterapia ou quimioterapia, que apresentaram broncopneumonia, pneumonia lobar ou pneumonia necrotizante com abscessos únicos ou múltiplos; com abscesso cerebral, hepático ou escrotal. O segundo grupo apresentava sintomas respiratórios e febre sem lesão radiológica, os quais melhoraram sem tratamento, podendo representar infecções clínicas leves do trato respiratório superior por *Nocardia*.

Dentre as neoplasias subjacentes que esses pacientes apresentavam predominavam aquelas do sistema hematopoiético: 5 pacientes tinham doença de Hodgkin, 2 pacientes tinham linfossarcoma, 2 tinham leucemia linfocítica crônica, 2 leucemia mielocítica crônica, 2 carcinoma de mama; 1

caso de leucemia mielóide aguda, 1 de leucemia linfocítica aguda, 1 de reticulossarcoma, 1 de carcinoma sinovial, 1 carcinoma anaplástico de origem indeterminada. Não havia nenhum caso de tumor primário do pulmão, do trato gastrointestinal, do trato genitourinário feminino ou do SNC. Os autores postulam que, embora não tenham estudado anticorpos humorais nos seus pacientes, o fato de que somente um paciente de sua série com doença de Hodgkin apresentava marcada granulocitopenia sugere que a imunidade celular por mononucleares ou as reações imunológicas tipo sensibilidade retardada seja o mecanismo de defesa mais importante contra *N. asteroides*.

BERKEY & BODEY (1989) estudaram 14 casos de nocardiose em pacientes portadores de câncer no "M.D. Anderson Cancer Center", em Houston, EUA, de 1974 até 1986 e constataram que a nocardiose ocorreu mais frequentemente em pacientes com tumores sólidos: adenocarcinoma de colon (2 casos) carcinoma de pulmão (1 caso), melanoma maligno (1 caso), carcinoma de ovário (1 caso), carcinoma de mama (2 casos); doença de Hodgkin (3 casos), linfoma não-Hodgkiniano (1 caso), leucemia linfocítica aguda (1 caso) e finalmente ocorreu num paciente previamente hígido, que apresentou uma massa em lobo superior do pulmão esquerdo suspeita de ser câncer. Onze desses pacientes receberam tratamento antineoplásico antes do diagnóstico de nocardiose, o que diminuiu a imunidade celular e explicaria a susceptibilidade dos pacientes a infecções por *Nocardia*. Além disso, 8 pacientes receberam corticoesteróides, que interferem na atividade dos macrófagos, portanto, na defesa celular.

Os pacientes em corticoterapia parecem ter maior risco de contrair infecção por *Nocardia spp.* O mecanismo de facilitação da infecção nos pacientes que usam corticóides não é completamente entendido ainda. Por isso as tentativas de documentar nos pacientes em corticoterapia a ocorrência de falhas na defesa imune (MACFARLANE *et al* 1985).

Na tentativa de relacionar disseminação da doença com o uso de corticóides, Present e cols. concluíram que não houve influência dos corticoesteróides na disseminação, pois 47% dos pacientes com doenças subjacentes em corticoterapia e 55% dos pacientes com doenças subjacentes sem corticoterapia tiveram disseminação. Para Present também não houve associação entre o tratamento e a disseminação da doença, pois 45% dos pacientes não tratados tiveram disseminação enquanto 51% dos pacientes tratados também tiveram disseminação.

Para nós também corticoterapia não parece ter atuado facilitando a disseminação da nocardiose ($P < 0,05$) como se pode ver na tabela 10 do item 4.3.

Qual seria, então, o mecanismo pelo qual os corticóides facilitariam a aquisição de infecções? FAUCI, DALE, BALOW (1976), discutindo os mecanismos de ação dos glicocorticoesteróides e os seus efeitos no processo inflamatório e imunológico das doenças, concluíram que esses medicamentos causam leucocitose neutrofílica com eosinopenia, monocitopenia e linfocitopenia de todas as populações, principalmente dos linfócitos T, provavelmente por uma redistribuição dos linfócitos a outros compartimentos corporais; diminuem a resposta inflamatória impedindo o

acesso dos neutrófilos e monócitos ao local da inflamação. A função dos granulócitos, porém, parece ser relativamente refratária à ação desses medicamentos, enquanto que a função dos monócitos e macrófagos parece ser muito influenciada. Há controvérsias sobre a ação dos corticoesteróides na função dos linfócitos (DALE & PETERSDORF, 1975).

Muitos tipos de infecção parecem ocorrer mais freqüentemente em pacientes tratados com corticoesteróides. Dentre as infecções bacterianas destacam as estafilocócicas, por Gram-negativos, a tuberculose, infecções por *Listeria* e certos tipos de infecções virais, por fungos e parasitos (FAUCI *et al* ,1976).

Na década de 70 já haviam iniciado os primeiros estudos experimentais sugerindo que vários mecanismos de defesa estão implicados na resistencia às infecções por *Nocardia* : fagocitose pelos macrófagos, imunidade celular e provavelmente imunoglobulinas e leucócitos polimorfonucleares (SUNDARAJ & AGARWAL, 1978).

Em humanos, a depressão da imunidade celular parece aumentar o risco de infecção dramaticamente, como o sugere a freqüência da nocardiose entre pacientes transplantados renais em crise de rejeição tratados com altas doses de soro antilinfocítico ou antitimocítico, corticóides e antiblásticos. (BACH *et al* , 1973 a). Idem em pacientes de transplante cardíaco (KRICK, STINSON, REMINGTON, 1975). Nos pacientes com cancer a disseminação tem ocorrido com maior freqüência, mesmo com *N.otitidiscaviarum*, patógeno menos freqüente, o que sugere que o suposto defeito da imunidade celular apresentado pelos pacientes com neoplasia

pode ser importante no progresso da doença.(ARROYO, NICHOLS, CARROL, 1977; PETERSEN, HUDSON, SULLIVAN, 1978).

A experiência da " Cleveland Clinic" em nocardiose de 1967 a 1982 consta de 13 casos, dos quais somente 3 pacientes não apresentavam imunodepressão de causa farmacológica ou doença associada com defeito da imunidade celular ou humoral. Concordando com a literatura até então, 7 pacientes em 13 (54%) estavam usando glicocorticóides. Os autores acreditam que os pacientes que não apresentavam doença ou defeito imunológico ou imunossupressão farmacológica (4 casos, todos com DPOC, 1 apresentava diabetes e 2 eram alcoolistas, malnutridos) tinham por esses motivos um ou mais fatores facilitadores à infecção por *Nocardia*. (PETERSEN, J.M. *et al* , 1983).

Já na década de 80 aparecem publicações relatando infecções por *Nocardia spp* em pacientes com SIDA :(RODRIGUEZ, BARRIO, PITCHENIK (1986);

KRAMER & UTTACHANDANI (1990) sugerem que o achado de "metástases" para a pele ou SNC concomitante ao envolvimento pulmonar sugerem nocardiose. Consideram que a maioria dos pacientes HIV - positivos com sintomas respiratórios são comumente tratados com uma combinação de sulfonamidas pelo diagnóstico presuntivo de pneumonia por *Pneumocistis carinii* , cujo tratamento cobre *Nocardia spp* bem. Contudo, é necessário fazer o diagnóstico de nocardiose por seu tratamento requerer um período mais longo (de 6 a 12 meses) com sulfonamidas. Além disso ,

a pneumocistose ou a micobacteriose pode coexistir com a nocardiose, o que requer sempre o diagnóstico microbiológico correto.

KIM, MINAMOTO, GRIECO (1991 a), fazendo a revisão de mais de 2000 pacientes com SIDA que internaram num hospital de Nova York entre 1980 e 1989 observaram que somente 6 pacientes contraíram nocardiose, dos quais 3 foram a óbito em consequência dessa doença. Quanto à associação entre nocardiose e tuberculose em pacientes com SIDA: 2 pacientes de KIM et al (1991a) tiveram micobacteriose concomitante, em 3 casos por *M. tuberculosis* e em 1 caso por complexo de *M. avium* *M. intracellulare*. Em todos os 4 casos, a infecção foi extrapulmonar e disseminada.

Revisando na literatura inglesa casos de pacientes sidéticos que contraíram nocardiose, os autores encontraram 14 pacientes com SIDA e nocardiose. O pulmão estava envolvido em 50% dos casos.(7 pacientes), dos quais somente dois não tiveram disseminação da doença.O cérebro foi acometido em 3 casos (21%), pericárdio foi acometido em 2 pacientes, sozinho ou com outros locais acometidos. Nocardiose extrapulmonar foi observada em linfonodo paraórtico(1 caso), massa suprarenal (1 caso), abscesso para vertebral (1 caso), e úlcera esofágica(1 caso). Em 2 casos não havia alteração ao exame radiológico de tórax, ainda que em um caso a cultura de escarro fosse positiva para *Nocardia*. Em 1 caso não foi disponível o exame radiológico de tórax.Os autores afirmam que embora o trato respiratório seja geralmente considerado a porta de entrada da nocardiose, somente 4 dos 7 pacientes com nocardiose extrapulmonar

tinham evidencia de doença pulmonar primária. Aqueles pacientes com exame radiológico de tórax normal também, conforme sua opinião, poderiam ter infecção subclínica ou colonização pulmonar por *Nocardia*. Sete pacientes morreram como resultado da nocardiose : 3 morreram apesar do tratamento com antibióticos e 4 infecções foram diagnosticadas *post-mortem*. Em 4 casos a nocardiose se apresentou com outros patógenos, fazendo parte de doença polimicrobiana, como o caso de SIDA de nossa série. Dos 4 pacientes que responderam ao tratamento instituído, 2 estavam recebendo tratamento que incluía a administração de minociclina.

Em relação ao tratamento dos pacientes sidéticos com nocardiose, algumas publicações relatam alguns casos em que teve de ser suspenso o tratamento com SMX-TMP sendo esse substituído por minociclina e amicacina seguido por minociclina e cicloserina, com bons resultados, baseado nos testes de sensibilidade aos antibióticos (RODRIGUEZ, BARRIO, PITCHENIK, 1986; TUNKEL, CRANE, HAYDEN, 1991).

JAVALY, HOROWITZ, WORMSER (1992) reportaram mais 2 casos de infecção por *Nocardia* em pacientes HIV -positivos, alcoolistas. Revisando a literatura, encontraram 19 casos de nocardiose em pacientes HIV-positivos reportados na literatura de língua inglesa, dentre os quais 13 casos (68%) tinham o diagnóstico de SIDA baseado na definição de casos revisada do "CDC" de 1987. Outros 3 pacientes tinham uma contagem de linfócitos CD4 menor que 0.2×10^9 células/L ; outro tinha uma proporção de CD4/CD8 de 0,05. Portanto, uma severa imunodeficiência devido ao

vírus HIV estava presente em 17 pacientes. Nenhum dos pacientes estava usando medicamentos imunossupressores ou corticóides na ocasião do diagnóstico de nocardiose. Em 17 casos foi isolado *N. asteroides*, e em 1 caso *N. brasiliensis*.

Os autores observaram que a nocardiose ocorre em paciente infectado por HIV que já apresenta imunodeficiência avançada (89% dos casos), geralmente como a primeira infecção oportunística séria (42%). Os relatos de infecção por *Nocardia* em pacientes HIV- positivos são raros. Isso se deve ao fato de que **a nocardiose em pacientes com infecção por HIV não é uma doença indicadora de SIDA** pelos critérios do "CDC" correntemente (REVISED...1992). Por isso o número de casos de nocardiose em pacientes HIV positivos é desconhecido. Poderíamos supor que a escassez de casos de nocardiose entre pacientes HIV positivos também pudesse ocorrer como resultado de casos não diagnosticados, porém este argumento não encontra apoio em achados de autópsia realizados em algumas séries (NIEDT & SCHINELLA, 1985)

A nocardiose nos pacientes infectados com HIV tem um curso indolente, difícil de diferenciar de outras infecções sistêmicas, e no momento do diagnóstico está disseminada. Apesar de o exame do escarro ou outro material sugerir o agente etiológico, são geralmente necessários procedimentos invasivos para o diagnóstico. Em geral, SMX-TMP tem de ser suspenso devido a reações adversas, mas é necessário uma terapia de manutenção para evitar recorrência. Sempre que possível, deverá ser drenado foco existente cirurgicamente.

Em nossa série a nocardiose incidiu em um paciente HIV - positivo como relatado por JAWALY *et al*(1992). A nocardiose ocorreu num quadro de superinfecção, fazendo parte de doença polimicrobiana, tendo nessa ocasião se firmado o diagnóstico de SIDA. A apresentação radiológica foi semelhante à dos pacientes não sidéticos conforme relatado por KRAMER & UTTACHANDANI (1990).O paciente apresentou piora da nocardiose pulmonar apesar do tratamento com SMX-TMP e foi a óbito.O diagnóstico foi feito em secreção pulmonar colhida por cateter transtraqueal, procedimento recomendado por autores porque os escarros em pacientes com SIDA podem ser repetidamente negativos ; e se fôr positivo para *Nocardia spp* , como se trata de pacientes com doença polimicrobiana, é necessário confirmar com material colhido por método invasivo (JAWALY *et al*,1992) Em suma, nossa experiência com nocardiose e SIDA está inteiramente de acordo com os relatos da literatura.

BEAMAN & BEAMAN (1994) postulam que as infecções por *Nocardia spp* estão sendo reconhecidas mais freqüentemente em pacientes com SIDA como um patógeno sério porém tratável, informando que fazendo uma revisão da literatura obtiveram 71 pacientes com SIDA e nocardiose entre 1984 e 1992.

Tivemos 2 casos de nocardiose em pacientes que receberam transplante de rim; no 1o. paciente ocorreu 5 anos depois de realizado o transplante e no 2o. apenas 1 mês depois. Ambos, conforme os casos da literatura, estavam usando altas doses de antiblásticos e corticóides na ocasião do diagnóstico e apresentaram derrame pleural ipsilateral à

consolidação por *Nocardia*, como extensão por contigüidade. Em 1984 FILICE & SIMPSON enfatizaram que 50% das infecções por *Nocardia* ocorrem em pacientes com condições predisponentes - doenças ou regimes terapêuticos que resultam numa diminuição da imunidade celular, particularmente transplante de órgãos.

O trabalho de WILSON *et al* (1989) foi muito extenso e detalhado, conseguindo levantar 88 casos completos de nocardiose em transplantados renais desde 1975 até 1987, dos quais 52% não tinham nenhuma outra doença subjacente ou condição associada exceto imunossupressão associada com transplante. Concluíram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre pacientes transplantados e não transplantados em relação ao sexo, raça, espécies de *Nocardia* e presença de outra doença subjacente que não imunoterapia. O uso de corticóides em pacientes não transplantados era significativamente menor ($P=0,04$) do que no grupo de pacientes transplantados.

A medicação imunossupressora e uremia contribuem para a supressão da função imune celular e aumentam o risco de infecção; os esteróides causam profundo efeito na função dos leucócitos, linfócitos e monócitos, a azatioprina causa supressão dos linfócitos T e neutropenia (BERGE *et al*, 1982).

A incidência de nocardiose nos centros de transplante renal é variável de 0 a 20%, com a maioria dos centros tendo uma incidência de menos de 4% (HILL, ROWLANDS, RIFKIND, 1964; WILSON *et al*, 1989). Fatores de risco em transplantados renais para nocardiose incluem o

número de rejeições (2 ou mais nos primeiros 2 meses), alta dose de prednisona, o desenvolvimento de granulocitopenia. (BACH *et al* , 1973; AHERN, COMITE, ANDRIOLE, 1978).

Antes da disponibilidade da ciclosporina, pacientes cardíacos transplantados tinham uma incidência de nocardiose especialmente alta (HOFLIN *et al* , 1987). Os pacientes transplantados renais relatados por ARDUINO, JOHNSON, MIRANDA (1993), que receberam ciclosporina ao invés da azatioprina, a partir de 1980, tiveram uma queda na incidência de nocardiose de 2,6% para 0,7% (de um total de 1255 pacientes) após o advento da nova droga (resultados medidos de agosto de 1980 a março de 1992).

Nossos 2 pacientes transplantados apresentaram nocardiose pulmonar com derrame pleural e um terceiro caso apresentou derrame pleural ipsilateral por *Nocardia* após pneumonectomia direita por neoplasia de pulmão, o que está de acordo com a experiência da literatura, pois dentre os pacientes com nocardiose pulmonar, cerca de 10 a 20 % apresentam derrame pleural como extensão da lesão do parênquima pulmonar (LIGHT, 1983). Na metade dos casos o derrame é unilateral e como regra é ipsilateral ao infiltrado parenquimatoso, podendo ser loculado (PRESANT *et al*, 1973). Por a pleura estar envolvida, o paciente refere dor ventilatório-dependente e freqüentemente há atrito pleural. Nosso 2 pacientes transplantados apresentaram acometimento da pleura por contigüidade e dor ventilatório-dependente sendo, portanto, como o descreve LIGHT (1983).

Nossos 2 casos de transplantados renais que adquiriram

nocardiose também obtiveram cura, como a maior parte dos relatos da literatura.

O diagnóstico foi confirmado pelo exame do líquido pleural, por esfregaços corados e cultivo, como esperado. Conforme a literatura, nos derrames purulentos há necessidade de associar a abordagem cirúrgica ao tratamento antibiótico, (PALMER *et al*, 1974), o que ficou claramente evidenciado pela evolução de um caso descrito em nossa série (número 13).

5.3 - Transmissão nosocomial da nocardiose

Acreditamos que em nossa série houve um caso de transmissão nosocomial de nocardiose, ocorrido em pacientes transplantados renais que estiveram contemporaneamente internados em uma mesma enfermaria - pois como explicar um segundo caso de nocardiose na mesma unidade hospitalar diagnosticado apenas um mês depois do primeiro paciente? Anotações feitas pelo médico residente nos prontuários da paciente No. 5 dizem que ela estivera em contato com o paciente anterior (No. 4) em visita social na enfermaria (entre 4/8 e 16/8) , Na verdade, esses pacientes no mês de maio de 1982 ocuparam os leitos 4137e 4201, que estavam numa mesma unidade de pacientes renais. Portanto, inferimos que o paciente no. 4, que fazia diálise peritoneal nessa mesma unidade anteriormente e já estava há 5 anos transplantado, foi quem trouxe para a enfermaria a infecção por *Nocardia*. Até essa data, nunca havia sido reportado um caso de nocardiose entre os pacientes dessa unidade renal e em nenhuma outra unidade do hospital. A paciente do caso 5 , que fazia hemodiálise nessa mesma unidade, internou 10 dias depois do caso 4 para fazer seu transplante. Permanecendo 30 dias na mesma enfermaria, lá mesmo adquiriu infecção por *Nocardia*.

A transmissão pode ter sido , nesse caso, pessoa- ambiente- pessoa, ou seja, de foco hospitalar introduzido pelo primeiro paciente ; ou até mesmo pessoa- pessoa, pois talvez tenha havido contato entre esses 2 pacientes nessa época. O fato é que a paciente de número 5 teve alta em 25 de junho

e retornou 20 dias depois usando ampicilina. Um registro em seu prontuário refere que ela tivera sintomas respiratórios em 15 de julho, quando exame radiológico do tórax mostrava derrame pleural. Isso explicaria porque já internou usando ampicilina.

Precisamos reconhecer que uma visita social apenas não seria suficiente para explicar o contágio da nocardiose pela segunda paciente. A nosso ver, mais provavelmente a transmissão se deu durante os 30 dias em que os pacientes estiveram juntos na mesma unidade hospitalar.

Ambos isolamentos foram identificados pelo laboratório de microbiologia do hospital Conceição como *Nocardia* spp. e posteriormente confirmados pelo Depto. de Microbiologia da Universidade Federal de Santa Maria como *N. asteroides*. O isolamento do paciente 4 foi também confirmado pelo "CDC" de Atlanta (EUA). Não podemos provar que foi transmissão nosocomial por não terem sido feitos estudos laboratoriais em ambos casos para confirmar se era a mesma cepa de *N. asteroides*, nem inquérito epidemiológico adequado, mas as evidências descritas reforçam essa hipótese.

Esses dois casos de nocardiose pulmonar em pacientes que receberam transplante renal e estiveram internados em uma mesma enfermaria nos lembra casos semelhantes relatados na literatura. PALMER *et al* (1974) já haviam relatado o aparecimento desproporcional de infecções por *Nocardia* em pacientes hospitalizados imunossuprimidos, ocorridas em 4 dos 20 primeiros casos de transplante renal realizados em sua instituição.

Alguns estudos posteriormente forneceram fortes evidências de contágio nosocomial da nocardiose em outras populações de pacientes imunossuprimidos por corticoterapia (ROSETT & HODGES, 1978) e por transplante de coração (KRICK, STINSON e REMINGTON, 1975; SIMPSON *et al*, 1981).

COX & HUGHES (1975) documentaram a transmissão nosocomial a partir de um foco hospitalar em crianças imunocomprometidas levantando a sugestão de que pudesse haver contágio interpessoal da nocardiose.

HOUANG *et al* (1980) e LOVETT *et al* (1981) publicaram relatos sobre um surto de infecção por *Nocardia asteroides* numa unidade de cuidados intensivos para pacientes de transplante renal, em Londres, em 1979. Foi sugerido que a epidemia era devida a transmissão de paciente para paciente. Cinco meses antes da epidemia havia sido isolado da urina de nefrostomia de um paciente assintomático o microorganismo *N. asteroides*. Esse paciente tinha se submetido a várias operações urológicas antes disso. Subsequentemente, 6 dos 7 pacientes admitidos para transplante renal num período de 3 meses desenvolveram infecções documentadas por *Nocardia spp.* O 1o. paciente de transplante teve um abscesso abdominal e os outros 5 tiveram somente doença pulmonar com lesões radiológicas óbvias. Na unidade de cuidados intensivos, amostras colhidas do ar e da poeira foram positivas para *N. asteroides*. A unidade foi fechada e esterilizada com formaldeído e quando as amostras de ar

mostraram-se persistentemente negativas a unidade foi reaberta. Nenhum paciente foi ao óbito pela infecção.

Noutra publicação STEVENS *et al* (1981) relatam uma epidemia de nocardiose ocorrida num hospital da Inglaterra, onde 7 de 9 pacientes que estiveram juntos numa unidade de recuperação hospitalar desenvolveram infecções pulmonares causadas por uma única cepa de *N. asteroides*. Desses 7 pacientes, 6 eram transplantados renais. Investigação sorológica sugeriu que 2 casos adicionais de doença pulmonar eram também por *Nocardia* e que não houve casos subclínicos em pacientes ou na equipe de atendimento. Caracterização física, bioquímica, metabólica e imunológica dos isolamentos obtidos dos pacientes e aqueles da unidade renal foram idênticos, diferentemente de isolamentos de fora dessa unidade. A "cepa epidêmica" isolada mostrou não ser o tipo mais comum na nocardiose humana, de um subgrupo associado a virulência. Os estudos laboratoriais indicaram transmissão epidêmica na unidade renal de um único organismo ; o tipo de contágio , se pessoa - pessoa, pessoa - ambiente - pessoa ou uma mistura desses modos todos é incerto. A presença do mesmo tipo de *N. asteroides* no ar e na poeira da unidade hospitalar e a predominância de infecções pulmonares sugere uma rota de propagação aérea, ou seja, por inalação. Propagação via objetos contaminados, mãos e comida não podem, porém, ser excluídos.

Os autores concluem que os resultados obtidos podem indicar reconsideração das normas epidemiológicas atuais, aconselhando isolamento respiratório pelo menos quando doentes imunocomprometidos

estiverem expostos; também recomendam os métodos de caracterização empregados para estudos epidemiológicos de nocardiose.

Nessa epidemia a fonte do surto foi um paciente portador de insuficiência renal crônica admitido na unidade hospitalar para diálise e tratamento de infecções urinárias recorrentes em cuja urina foi isolado persistentemente *N. asteroides*.

BADDOUR et al (1986) também relataram 3 casos de nocardiose em pacientes transplantados renais num período de 5 meses. Os pacientes foram hospitalizados ao mesmo tempo em junho de 1983 e seus quartos eram adjacentes à unidade de transplante de órgãos. A identificação microbiológica dos isolamentos de *N. asteroides* foi feita pelo "CDC" de Atlanta (EUA). Dois desses pacientes tiveram a mesma cepa de *N. asteroides*.

Foi também descrito por SAHATEVAN et al (1991) um surto de infecção por *N.asteroides* numa unidade de tratamento de doenças hepáticas - em 6 dos 7 pacientes a nocardiose seguiu-se à imunossupressão. Uma fonte comum foi considerada a responsável pelo surto nos 5 primeiros pacientes. Nos demais, a apresentação da infecção 5 e 7 meses depois do primeiro caso pode ter sido causada por colonização prolongada ou por infecção subclínica por *Nocardia*.

Em suma, nossos pacientes transplantados que apresentaram nocardiose pulmonar reproduziram a experiência relatada na literatura por vários autores, inclusive muito provavelmente apresentando também transmissão nosocomial da doença.

5.4 - Tratamento da nocardiose e exame da mortalidade

Em nossa série todos os 2 casos de infecção da pele por *Nocardia spp* foram curados: o caso do micetoma causado por *N. brasiliensis* tratado com sulfona e o caso com lesões cutâneas por disseminação devido a *Nocardia spp* que foi tratado com SMZ-TMP, o que está de acordo com a literatura, pois a nocardiose cutânea é de melhor prognóstico.

Os outros 15 casos foram tratados com sulfadiazina ou SMX-TMP (item 4.2, tabela 11). Esse achado é relatado pela maioria dos autores, especialmente por FILICE & SIMPSON (1984), embora alguns autores recomendem SMX-TMP (SMEGO, MOELLER, GALLIS, 1983; WALLACE *et al*, 1982).

SMEGO JR., MCKENZIE, MCMANNUS(1987), discutindo o tratamento da nocardiose sistêmica, recomendaram SMX-TMP devido à dificuldade de se obter sulfamida injetável nos EUA, recomendando para os pacientes que não responderem a essas medicações outras alternativas:ampicilina, eritromicina, minociclina, amicacina, cicloserina., ceftriaxona, imipinem. Porém FILICE (1987) opôs-se à recomendação destes autores argumentando não haver evidências de que o tratamento da nocardiose necessite ser endovenoso nem que SMX-TMP seja superior às sulfonamidas isoladamente. Enfatiza que o uso oral de sulfonamidas isoladas tem se mostrado efetivo no tratamento da nocardiose moderada a severa em pacientes imunossuprimidos, exemplificando com o trabalho de SIMPSON *et al* (1981); argumenta que além disso, alguns trabalhos *in vitro*

mostram sinergismo entre SMX-TMP, enquanto outros mostram antagonismo. FILICE (1987) conclui recomendando o tratamento endovenoso com SMX-TMP para os pacientes com nocardiose severa ou que não puderem tolerar por via oral nem SMX-TMP, nem sulfamidas isoladas - as quais considera efetivas por via oral para o tratamento da doença sempre que fôr necessário.

Para nós, nenhuma das principais drogas utilizadas (SMX-TMP ou sulfonamidas) demonstrou superioridade sobre a outra.

Para Presant o tratamento antibiótico utilizado foi sulfonamidas, o qual pareceu não influenciar na disseminação da doença; 31 pacientes não foram tratados antes do óbito e somente 14 (45%) tiveram disseminação da infecção. Dos 113 pacientes tratados, 58 (51%) tiveram disseminação da infecção. Para Presant também somente 15 a 20% dos pacientes com um dos fatores de mau prognóstico (sintomas há menos de 3 semanas, infecção disseminada, corticoterapia ou tratamento antituberculoso prévios) puderam obter cura apesar do tratamento com sulfonamidas.

BEAMAN(1993) não relata tratamentos utilizados em seu levantamento, nem a percentagem de cura ou óbito relacionados ao tratamento.

Na tentativa de examinar a evolução dos nossos pacientes e os fatores que poderiam interferir na mortalidade, procuramos verificar a demora do diagnóstico em nossa série. Queríamos saber se em nossa série o grupo de pacientes que foi a óbito tivera uma demora diagnóstica maior que o grupo de pacientes que sobreviveu. Calculando a demora

diagnóstica de cada um desses grupos concluímos que não houve diferença no tempo levado para chegar ao diagnóstico de nocardiose e conseqüentemente iniciar a terapêutica adequada entre o grupo de pacientes que sobreviveu e o que morreu.

Comparamos a demora diagnóstica média da série de Presant e do nosso grupo de 17 pacientes (ver item 4.3, DEMORA DIAGNÓSTICA e tabela 13) e vimos que nossos pacientes com nocardiose tiveram seu diagnóstico feito em praticamente metade do tempo dispendido pelos casos de PRESANT *et al.* Achamos que isso se deve ao fato de que contamos com recursos diagnósticos e laboratoriais mais eficientes comparativamente à época em que Presant e cols. obtiveram seus casos.

Para Presant e cols. houve mais óbitos entre o grupo de pacientes cujo diagnóstico foi feito nas primeiras 3 semanas desde o início dos sintomas do que no grupo de pacientes cujo diagnóstico foi feito num tempo igual ou maior que 3 semanas. Isso o levou até a postular a existência de formas agudas, rapidamente letais, da doença, e formas crônicas, contrariando a impressão de Goldring e cols. que, até então, postulavam maior mortalidade quanto maior fosse a demora diagnóstica (PRESANT *et al.*, 1973). Porém, em seguida ele levanta a hipótese de que a mortalidade significativamente mais alta nesse grupo talvez representasse somente a existência de cepas mais agressivas de *Nocardia* e/ou diferenças na defesa imune do hospedeiro.

Para Present num total de 139 casos com evolução completa, a disseminação ocorreu em 68 casos(49%). Nesses casos a mortalidade por nocardiose disseminada foi 81% enquanto a mortalidade por nocardiose localizada foi 38% de 71 casos de nocardiose localizada. Conforme os autores, também, aplicando-se o teste do qui-quadrado com correção de Yates houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos : houve mais óbitos no grupo de pacientes com nocardiose disseminada do que no grupo de pacientes com nocardiose localizada para $P < 0,001$. (PRESANT *et al*, 1973).

Para nós a mortalidade da infecção localizada, apesar de não ter sido significativamente menor ($P < 0,05$) do que a mortalidade por nocardiose disseminada, foi percentualmente menor do que esta última, acompanhando a tendência da literatura, cujos relatos enfatizam ser a nocardiose sistêmica de pior prognóstico do que a nocardiose restrita ao pulmão (item 4.3,tabela14).

Ao comparar-se a mortalidade da infecção localizada de Present e cols. (que representa a mortalidade por nocardiose pulmonar sem disseminação) com a nossa mortalidade pulmonar sem disseminação (ver item 4.3, tabela 15) constatou-se que não há diferença entre elas ($P < 0,05$), apesar da leve diferença percentual. Isso nos sugere que tivemos bom resultado, pois a maioria de nossos pacientes são significativamente ($P < 0,05$) mais imunodeprimidos do que os pacientes de Present e cols., motivo pelo qual esperaríamos também uma mortalidade significativamente mais alta.

Optamos por não comparar a nossa mortalidade sistêmica com a mortalidade de Presant na nocardiose sistêmica porque nós tivemos somente 3 casos de nocardiose sistêmica, dos quais 2 foram a óbito Além disso, achamos que a nossa incidência de nocardiose sistêmica foi falsamente baixa devido ao fato de que em nossa série não foram pesquisados com rigor as evidências de metástases em outros órgãos.

Os pacientes com nocardiose disseminada que obtiveram cura na série de Presant e cols. tinham comprometimento de no máximo 2 órgãos; aqueles pacientes com comprometimento de 3 órgãos ou mais foram a óbito. Para Presant, a disseminação ocorreu com a mesma frequência entre pacientes previamente hígidos como em pacientes com doenças prévias. Para ele também tanto a disseminação quanto a mortalidade não se relacionaram à idade do paciente ou sexo, ou média de leucócitos dos pacientes. Os maiores fatores de risco para esses autores foram : o uso de corticóides e doença de Cushing (mortalidade de 80%), e os pacientes com doenças prévias em uso de antituberculosos ou em radioterapia (mortalidade de 100%), sugerindo que esses tratamentos são mais nocivos ao paciente do que a própria doença devido à qual são receitados por suprimirem a defesa natural do indivíduo contra a infecção, pois observaram que a mortalidade dos pacientes com doenças subjacentes que não recebiam esses medicamentos era significativamente menor (item 4.3, tabela 3).

Em nossa série essa tendência não se repetiu (item 4.3, tabela 16).

A mortalidade geral para Presant e cols foi 59,0% enquanto que para nós foi 46,7%. Embora percentualmente menor, nossa mortalidade não é significativamente menor para $P < 0,05$ (tabela 12, item 5.3). Assim, não podemos afirmar que nossos resultados, considerando a mortalidade geral, sejam melhores do que foram para Presant e cols. Porém, se considerarmos que estamos medindo a mortalidade geral numa série que se mostrou significativamente mais imunodeprimida por doenças subjacentes e/ou condições associadas imunodepressoras do que as demais séries examinadas, esperaríamos que a mortalidade dessa série fôsse significativamente maior do que as séries da literatura. Mas isso não aconteceu. Uma explicação para este fato poderia ser que, ao demoramos metade do tempo, em média, dispendido por Presant e cols. para fazer o diagnóstico, tivéssemos de alguma maneira feito cair a mortalidade esperada para pacientes tão imunodeprimidos.

Haveria cepas de *Nocardia* mais virulentas, conforme propuseram PRESANT *et al* (1973)? Ou seriam espécies mais virulentas classificadas como *N. farcinica* e *N. nova* por WALLACE *et al* (1990 e 1991) as responsáveis por uma maior mortalidade em algumas séries, ainda não identificadas dentre o grupo de *N. asteroides*? BOIRON *et al* (1992), reforçando esses argumentos, ao fazer um levantamento das infecções por *N. species* na França, encontrou uma mortalidade causada por *N. asteroides* de 17,6%, enquanto *N. farcinica* teve uma mortalidade de 57,0%.

Ao se comparar as espécies de *Nocardia* identificadas entre as diversas séries por cultura, observa-se que para Beaman e cols. todas as 3 principais espécies de *Nocardia* tiveram a capacidade de causar infecções pulmonares e sistêmicas, ainda que a maioria das infecções causadas por *N. brasiliensis* (13 de 24 casos) foram limitadas à pele e tecido subcutâneo. *N. asteroides* foi responsável por 86% (123 de 143) das infecções clinicamente limitadas ao pulmão, por 92,3% (36 de 39) das infecções do SNC e por 73,2% (52 de 71) das infecções sistêmicas. Em nossa série *N. asteroides* foi isolada em 5 dos 17 casos (29,4%), todos de nocardiose pleuro-pulmonar, dos quais 3 casos foram confirmados pelo "CDC" de Atlanta (EUA). No caso do micetoma foi identificado *N. brasiliensis*, também confirmado pelo "CDC" de Atlanta. Em 11 casos identificamos apenas *N. species* - nos quais estão incluídos os casos comprovados de nocardiose sistêmica. Presant e cols. não relataram as espécies de *Nocardia* encontradas.

Observa-se a partir de 1990 um esforço maior dos pesquisadores para encontrar dentro do grupo classificado como *N. asteroides* padrões de resistência aos antimicrobianos, os quais permitiram a WALLACE *et al* (1990) reunir um grupo de 19% de 200 isolamentos clínicos de *N. asteroides* de diferentes fontes geográficas em um padrão de resistência a cefamandole e cefotaxime. Estudos dos fenótipos dessas cepas revelaram que esses isolamentos eram relativamente homogêneos, combinando com as descrições prévias e cepas de referência da espécie *N. farcinica*. No ano seguinte, WALLACE *et al* (1991) investigaram um segundo padrão de *N.*

asteroides em 17% de 223 isolamentos clínicos caracterizado por susceptibilidade a ampicilina e eritromicina. Os isolamentos com esse padrão eram bioquimicamente homogêneos e idênticos à cepa-tipo de *N. nova* e sua prévia descrição. Os autores concluem que *N. asteroides* deveria ser considerada um complexo porque os esquemas de identificação atuais incluem isolamentos de *N. farcinica* e *N. nova*, e podem também incluir espécies adicionais. Esta é a primeira descrição de *N. nova* como patógeno em humanos.

Finalmente BOIRON *et al* (1992), ao fazer um levantamento das infecções por *Nocardia species* na França, encontrou 63 isolamentos referidos ao centro de referências nacional para micoses identificados como: *N. asteroides* (66,7%), *N. farcinica* (23,8%), *N. brasiliensis* (3,2%), *N. otitidiscaviarum* (4,8%) e *N. carnea* (1,5%).

A primeira contribuiu para 71,4% das infecções pulmonares, 80% das infecções do SNC e das infecções sistêmicas.

Pacientes infectados com *N. farcinica* tiveram mortalidade de 57% enquanto a mortalidade por *N. asteroides* foi apenas 17,6%. Os isolamentos de *N. farcinica* foram resistentes à maioria dos antimicrobianos, exceto : amoxicilina e ácido clavulânico, imipinem, cefoxitina, kanamicina, amicacina, minociclina e vancomicina. Os autores chamaram a atenção de que a nocardiose por *N. farcinica* poderá constituir-se em um problema crescente devido à sua relativamente alta incidência em sidéticos e sua resistência bacteriana.

Dos 500 casos selecionados por BEAMAN & BEAMAN (1994) antes de 1980 **44,2%** morreram. A mortalidade de 50 pacientes selecionados pelos mesmos autores **antes de 1950** foi 70%. Porém, depois de 1980, somente 128 dos 500 pacientes morreram, o que dá uma taxa de mortalidade de **25,6%**. O fator que mais influenciou a mortalidade foi o comprometimento da imunidade dos pacientes previamente à nocardiose, pois dos 384 pacientes em que a infecção foi primária morreram apenas 76 (**19,8%**), enquanto no grupo de 643 **pacientes imunodeprimidos** morreram 273 (**42,4%**). A mortalidade foi significativamente maior (mais de 50%) nas pessoas com nocardiose sistêmica e do SNC, enquanto que a nocardiose pulmonar localizada ou extrapulmonar (excluindo nocardiose do SNC) teve uma mortalidade menor que 20%.

6 - CONCLUSÕES

1. As infecções por *Nocardia* em nosso meio se assemelham à experiência de outros autores quanto ao acometimento de órgãos pela doença e sua apresentação clínico-radiológica, quanto às doenças prévias e condições associadas imunodepressoras do hospedeiro, quanto ao aspecto da transmissão nosocomial entre portadores de transplante renal e finalmente quanto à evolução dos casos para cura ou óbito (mortalidade).
2. Nocardiose em nosso meio é uma infecção predominantemente oportunística.
3. O diagnóstico foi realizado significativamente em tempo mais curto do que os pacientes das séries históricas, praticamente na metade do tempo ($P < 0,05$), o que também levou ao tratamento mais precocemente.
6. A mortalidade por nocardiose pleuro-pulmonar localizada não foi significativamente maior ($P < 0,05$) do que a mortalidade pleuro-pulmonar localizada de Presant e colaboradores.
7. A mortalidade geral foi percentualmente menor do que a de PRESANT *et al* (1973), embora constituída significativamente ($P < 0,05$) por pacientes imunocomprometidos. Isso sugere que outros fatores tenham influenciado nossos resultados.

8. Entre esses fatores que poderiam ter influenciado a mortalidade, tendendo a diminuí-la, destaca-se o diagnóstico feito mais precocemente ($P < 0,05$) e a influência de cepas menos patogênicas ou até mesmo espécies menos invasivas de *Nocardia* identificadas somente como *Nocardia spp.*

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAIR, J.C.; BECK, A. C.; APFELBAUM, R. I.; BARINGER, J. R. - Nocardial cerebral abscess in the acquired immunodeficiency syndrome. **Arch. Neurol.**, **44**:548-50, 1987.
2. AHERN, M.J.; COMITE, H.; ANDRIOLE, V.T. - Infectious complications associated with renal transplantation: an analysis of risk factors. **Yale J. Biol. Med.**, **51**:513-25, 1978.
3. AISU, T.O.; ERIKI, P. P.; ELLNER, J. J.; MORRISSEY, A. B.; DANIEL, T. M. - Nocardiosis mimicking pulmonary tuberculosis in Ugandan AIDS patients. **Chest**, **100**:888, 1991[letter].
4. ARDUINO, T.D.; JOHNSON, P.C.; MIRANDA, A.G. - Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. **Clin. Infect. Dis.** **16**:505-12, 1993.
5. ARMSTRONG, D.; YOUNG, L. S.; MEYER, R. D.; BLEVINS, A. - Infectious complications of neoplastic disease. **Med. Clin. North Am.**, **55**:729-45, 1971.
6. ARROYO, J. C.; NICHOLS, S.; CARROLL, G. F. - Disseminated *Nocardia caviae* infection. **Am. J. Med.**, **62**:409-12, 1977.
7. BACH, M. C.; ADLER, J. L.; BREMAN, J.; PENG, F. K.; SAHYOUN, A.; SCHLESINGER, R. M.; MADRAS, P.; MONACO, A. P. - Influence of

- rejection therapy on fungal and nocardial infections in renal transplant recipients. **Lancet**, **1**:180-4, 1973 a.
8. BACH, M. C.; MONACO, A. P.; FINLAND, M. - Pulmonary nocardiosis: therapy with minocycline and with erythromycin plus ampicillin. **JAMA**, **224**:1378-81, 1973 b.
 9. BADDOUR, L.M.; BASELSKI, V. S.; HERR, M. J.; CHRISTENSEN, G. D.; BISNO, A. L. - Nocardiosis in recipients of renal transplants: evidence for nosocomial acquisition. **Am. J. Infect. Control**, **14**:214-9, 1986
 10. BAGHDADLIAN, H.; SORGER, S.; KNOWLES, K; McNEIL, M; BROWN, J. - *Nocardia transvalensis* pneumonia in a child. **Pediatr. Infect. Dis. J.** **8** :470-1, 1989.
 11. BATTISTA, A. J.; HUYSMAN, J.; CUNHA, B.A. - *Nocardia brasiliensis* leg ulcer in a child. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **9**:370-1, 1990.
 12. BEAMAN, B. L. - Nocardial Infections. In: **Fungal infections and immune responses**. New York, Plenum Press, 1993 p. 533-554.
 13. BEAMAN, B. L. - The *in vitro* response of rabbit alveolar macrophages to infection with *Nocardia asteroides*. **Infect. Immun.**, **15**:925-37, 1977.
 14. BEAMAN, B.L.; BEAMAN, L. - Nocardial species : Host-parasite relationships. **Clin. Microbiol. Rev.** **7**:213-269, 1994.

15. BEAMAN, B.L.; BURNSIDE, J.; EDWARDS, B.; CAUSEY, W. - Nocardial infection in the United States, 1972-1974. **J. Infect. Dis.**, **134**:286-9, 1976.
16. BERD, D. - *Nocardia brasiliensis* infection in the United States: a report of nine cases and a review of the literature. **Am. J. Clin. Pathol.**, **60**:254-8, 1973.
17. BERGE, R. J. M. TEN; SCHELLEKENS, P. T.; SURACHNO, S.; THE, T. H.; TEN VEEN, J. H.; WILMINK, J. M. - A longitudinal study on the effects of azathioprine and high dose prednisone on the immune system of kidney transplant recipients. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, **24**:33-46, 1982.
18. BERKEY, P. & BODEY, G. - Nocardial infections in patients with neoplastic disease. **Rev. Infect. Dis.** **2**:407-12, 1989.
19. BOIRON, P. & PROVOST, F. - Enzyme immunoassay on whole *Nocardia asteroides* cells for human nocardiosis. **Serodiagn. Immunother. Infect. Dis.**, **2**:445-52, 1988.
20. BOIRON, P. & PROVOST, F. - Use of partially purified 54-kilodalton antigen for diagnosis of nocardiosis by western-blot (immunoblot) assay. **J. Clin. Microbiol.**, **28**:328-31, 1990.

21. BOIRON, P.; PROVOST, F.G.; DUPONT, B. - Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. **Eur.J.Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, **11**: 709-14, 1992.
22. BOTTEI, E.; FLAHERTY, J.P.; KAPLAN, L.J.; DUFEEKERR, L. - Lymphocutaneous *Nocardia brasiliensis* infection transmitted via a cat scratch: a second case (2). **Clin. Inf. Dis.** **18**: 649-50, 1994.
23. BOURÉE, P. & BOIRON, P. - Nocardiose cutanée post-traumatique a *Nocardia brasiliensis*. **J.Mycol.Méd.**, **1**:233-35, 1991.
24. BRIGOUT, V.; PAUL, J.G.; DEGROOTE, D. - Nocardiose sous-cutanée a *Nocardia farcinica* chez un sujet sain (4). **Med.Mal. Infect.** **23**:679-80, 1993 [letter].
25. CAUSEY, W. A. - *Nocardia caviae*: a report of 13 new isolations with clinical correlation. **Appl. Microbiol.**, **28**:193-8, 1974.
26. CAUSEY, W. A.; ARNELL, P.; BRINKER, J. - Systemic *Nocardia caviae* infection. **Chest**, **65**:360-2, 1974.
27. CAUSEY, W. A. & SIEGER, B. - Sistemic nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*. **Am. Rev. Resp. Dis.**, **109**:134-7, 1974.
28. CHEDID, M.B.; PORTO, N.; HENN, L.; VALENTE, A.; PETRILLO, V.; SEVERO, L. C. - Estudo clínico-radiológico das infecções causadas

- por actinomicetos e seu diagnóstico. **J. Pneumol.** **18(supl.1):**42, 1992.
29. COCKERILL, F. R.; EDSON, R. S.; ROBERTS, G. D.; WALDORF, J. C. - Trimethoprim sulfamethoxazole - resistant *Nocardia asteroides* causing multiple hepatic abscesses: successful treatment with ampicillin, amikacin, and limited computed tomography-guided needle aspiration. **Am. J. Med.**, **77:**558-60, 1984.
30. CORREA DA SILVA, M.; PEREIRA, M.; ROESCH, E.W.; CHEDID, M.B.;SEVERO, L.C. - Nocardiose pulmonar e cerebral. **J. Pneumol.** **18(supl1):** 42, 1992.
31. COX, F. & HUGHES, W.T. Contagious and other aspects of nocardiosis in the compromised host. **Pediatrics**, **55:**135-38, 1975.
32. CRAIG, C. P. - *Nocardia* in patients with leukemia. In: **Infectious Diseases Review**. Mount Kisto, Futuro-Pub Co, 1981, p. 101-108.
33. CURRY, W. A. - Human nocardiosis: a clinical review with selected case reports. **Arch Intern. Med.**, **140:**818-26, 1980.
34. CUTANEOUS nocardiosis in cancer patients receiving immunotherapy injections - Bahamas. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, **33:**471-2, 477, 1984.

35. DALE, D. & PETERSDORF, R. G. - Corticosteroids and infectious diseases. In: AZARNOFF, D. L. **Steroid Therapy**. Philadelphia, W. B. Saunders, 1975. p. 209-222.
36. DAVIS-SCIBIENSKI C., BEAMAN B.L. Interaction of alveolar macrophages with *Nocardia asteroides* : Immunological enhancement of phagocytosis, phagosome-lysosome fusion, and microbicidal activity. **Infect.Immun.** **30**:578-87, 1980.
37. DEEM, R. L.; BEAMAN, B. L.; GERSHWIN, M. E. - Adoptive transfer of immunity to *Nocardia asteroides* in nude mice. **Infect. Immun.**, **38**:914-20, 1982.
38. DIAMOND, R. D. & BENNETT, J. E. - Disseminated *Nocardia brasiliensis* infection. **Arch. Intern. Med.**, **131**:735-6, 1973.
39. FAUCI, A. S.; DALE, D. C.; BALOW, J. E. - Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. **Ann. Intern. Med.**, **84**:304-15, 1976.
40. FEIGIN, D. S. - Nocardiosis of the lung: chest radiographic findings in 21 cases. **Radiology**, **159**:9-14, 1986.
41. FILICE, G. A. - Treatment of nocardiosis. **Lancet** **1**:1261-2, 1987.
42. FILICE, G. A.; BEAMAN, B. L.; KRICK, J. A.; REMINGTON, J. S. - Effects of human neutrophils and monocytes on *Nocardia asteroides*:

- failure of killing despite occurrence of the oxidative metabolic burst. **J. Infect. Dis.**, **142**:432-8, 1980.
43. FILICE, G.A. & NIEWOEHNER, D.E. -Contribution of neutrophils and cell-mediated immunity to control of *Nocardia asteroides* in murine lungs. **J. Infect. Dis.****156**: 113-121, 1987.
44. FILICE, G. A. & SIMPSON, G.L. - Management of *Nocardia* infections. In: **Current Clinical Topics in Infectious Diseases**, 1984 p. 49-64.
45. FRAZIER, A. R.; ROSENOW, E. C.; ROBERTS, G. D. - Nocardiosis: a review of 25 cases occurring during 24 months. **Mayo Clin. Proc.**, **50**:657-63, 1975.
46. GEISELER, P. J. & ANDERSEN, B. R. - Results of therapy in systemic nocardiosis. **Am. J. Med. Sci.**, **278**:188-94, 1979.
47. GEISELER, P. J.; CHECK, F.; LAMOTHE, F.; ANDERSEN, B. R. - Failure of trimethoprim/sulfamethoxazole in invasive *Nocardia asteroides* infection. **Arch. Intern. Med.**, **139**:355-6, 1979.
48. GEORGHIOU, P.R.& BLACKLOCK, Z.M. - infection with *Nocardia species* in Queensland: a review of 102 clinical isolates. **Med.J.Aust.****156**:692-7, 1992.

49. GIROUARD, Y.; ALBERT, G.; THIVIERGE, B.; LORANGE-RODRIGUES, M. - Primary cutaneous nocardiosis due to *Nocardia caviae*. **Can. Med. Assoc. J.**, **136**:844-5, 1987.
50. GOODMAN, J. S. & KOENIG, M. G. - *Nocardia* infections in a general hospital. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, **174**:552-67, 1970.
51. GOREVIC, P. D.; KATLER, E. I.; AGUS, B. - Pulmonary nocardiosis: occurrence in men with systemic lupus erythematosus. **Arch. Intern. Med.**, **140**:361-3, 1980
52. GRANIER, F.; KAHLACLEMENCEAU, N.; RICHARDIN, F.; LECLERC, V.; BOURGEOISDROIN, C.; BERARDIGRASSIAS, L.; TREMOLIERES, F. - Isolated cutaneous *Nocardia farcinica* infection in an immunodepressed patient. **Presse Med.** **23**: 329-31, 1994.
53. GROSSMAN, C. B.; BRAGG, D. G.; ARMSTRONG, D. - Roentgen manifestations of pulmonary nocardiosis. **Radiology**, **96**:325-30, 1970.
54. GUGNANI, H.C.; UNAOGU, I.C.; EMERUWA, C.N. - Incidence of pulmonary infection due to *Nocardia species* in Nigeria. **Mykosen** **34**:359-61, 1991.
55. HATHAWAY, B.M. & MASON, K.N. - Nocardiosis: study of fourteen cases. **Am.J. Med.**,**32**:903- 9 1962.

56. HENN, L.; ROSA, A; DALCIN, P.T.; MARTINEZ, J.- Nocardiose pulmonar : relato de 3 casos. **J.Pneumol**, **12**: 23 (Suppl) 1986.
57. HERSHEWE, G. L.; DAVIS, L. E.; BICKNELL, J. M. - Primary cerebellar brain abscess from nocardiosis in a heroin addict. **Neurology**, **38**:1655-6 , 1988.
58. HILL JR., R. B.; ROWLANDS JR., D. T.; RIFKIND, D. - Infectious pulmonary disease in patients receiving immunossupressive therapy for organ transplantation. **N. Engl. J. Med.**, **271**:1021, 1964.
59. HIRONAGA, M.; MOCHIZUKI, T.; WATANABE, S. - Acute primary cutaneous nocardiosis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, **23**:399-400, 1990.
60. HOFFLIN, J.M.; POTASMAN, I.; BALDWIN, J.C.; OYER, P.E.; STINSON, E.B.; REMINGTON, J. S. Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. **Ann. Intern. Med.**, **106**:209-16, 1987.
61. HOLTZ, H. A.; LAVERY, D. P.; KAPILA, R. - *Actinomycetales* infection in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med.**, **102**:203-5, 1985.
62. HOSTY, T. S.; MACDURMONT, C.; AJELLO, L.; GEORG, L. K.; BRUMFIELD, G. L.; CALIX, A. A. - Prevalence of *Nocardia asteroides* in sputa examined by a tuberculosis diagnostic laboratory. **J. Lab. Clin. Med.**, **58**:107, 1961.

63. HOUANG, E. T.; LOVETT, I. S.; THOMPSON, F. D.; HARRISON, A. R.; JOECKES, A. M.; GOODFELLOW, M. - *Nocardia asteroides* infection : a transmissible disease. **J. Hosp. Infect.**, 1:31-40, 1980.
64. JAVALY, K.; HOROWITZ, H.W.; WORMSER, G.P. - Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection : report of 2 cases and review of the literature. **Medicine**, 71:128- 38, 1992.
65. KIM, J.; MINAMOTO, G. Y.; GRIECO, M. H. - Nocardial infection as a complication of AIDS: report of six cases and review. **Rev. Infect. Dis**, 13:624-9, 1991 a.
66. KIM, J.; MINAMOTO, G. Y.; HOY, C. D.; GRIECO, M. H. - Presumptive cerebral *Nocardia asteroides* infection in AIDS: treatment with ceftriaxone and minocycline. **Am. J. Med.**, 90:656-8, 1991 b.
67. KJELSTROM, J.A. & BEAMAN, B.L.- Development of a serologic panel for the recognition of nocardial infections in a murine model. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 16** : 291 - 301, 1993.
68. KOLL, B.S. ; BROWN, A.E.; KIEHN, T.E.; ARMSTRONG, D. - Disseminated *Nocardia brasiliensis* infection with septic arthritis. **Clin. Infect. Dis.**3:469-472, 1992.
69. KRAMER, M. R. & UTTAMCHANDANI, R. B. - The radiographic appearance of pulmonary nocardiosis associated with AIDS. **Chest**, 98:382-5, 1990.

70. KRICK, J. A.; STINSON, E. B.; REMINGTON, J. S. - *Nocardia* infection in heart transplant patients. **Ann. Intern. Med.**, **82**:18-26, 1975.
71. LAW, B. J. & MARKS, M. I. - Pediatric nocardiosis. **Pediatrics**, **70**:560-5, 1982.
72. LIGHT, R. W. - Pleural effusion secondary to fungi, actinomycosis and nocardiosis. In: **Pleural Diseases**. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993 p. 127-33.
73. LONDERO, A. T.; RAMOS, C. D.; MATTE, S. W. - Micetomas actinomicoticos no Rio Grande do Sul: relato de quatro casos. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, **81**:73-7, 1986.
74. LONDERO, A. T. - O Sulfisoxazol no tratamento dos micetomas por *Nocardia brasiliensis*. **Hospital**, **62**:187-9, 1962.
75. LOVETT, I. S.; HOUANG, E. T.; BURGE, S.; TURNER-WARWICK, M.; THOMPSON, F. D.; HARRISON, A. R.; JOECKES, A. M.; PARKINSON, M. C. - An outbreak of *Nocardia asteroides* infection in a renal transplant unit. **Q. J. Med.**, **50**:123-35, 1981.
76. LUNGU, O.; LATTA, P.D.; WEITZMAN, I.; SILVERSTEIN, S. - Differentiation of *Nocardia* from rapidly growing *Mycobacterium* species by PCR-RFLP analysis. **Diagn. Microbiol. Infectious Dis.** **18**:13-18, 1994.

77. LYNN, W.; WHYTE, M.; WEBER, J. - *Nocardia, mycobacteria* and AIDS. **AIDS**, 3:766-7, 1989. [letter]
78. MACFARLANE, D. E.; BAIN, B.; CHAR, G.; LA GRENADE, L.; WILLIAMS, E. - Nocardiosis in patients treated with corticosteroids: a report on three cases. **West Indian Med. J.**, 34:134-38, 1985.
79. MACHER, A. M.; DEVINATEA M. L.; DALY, M. J., STOCKER, J.T. - AIDS: case for diagnosis. **Milit. Med.**, 151: 74-80, 1986
80. MADERAZO, E. G. & QUINTILIANI, R. - Treatment of nocardial infection with trimethoprim and sulfamethoxazole. **Am. J. Med.**, 57:671-5, 1974.
81. MAHVI, T. A. - Disseminated nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*: first case report in the United States. **Arch. Derm.**, 89:426, 1964.
82. MCNEIL, M.M.; BROWN, J.M.; GEORGIU, P.R.; ALLWORTH, A.M.; BLACKLOCK, Z.M. -Infections due to *Nocardia transvalensis* : clinical spectrum and antimicrobial therapy. **Ci. Inf. Dis.** 15:453-63, 1992a.
83. MCNEIL, M. M.; BROWN, J. M.; MAGRUDER, C. H.; SHEARLOCK, K. T.; SAUL, R. A.; ALLRED, D. P.; AJELLO, L. - Disseminated *Nocardia transvalensis* infection: an unusual opportunistic pathogen in severely immunocompromised patients. **J. Infect. Dis.**, 165:175-8, 1992b.

84. MIRZA, S.H. & CAMPBELL, C. - Mycetoma caused by *Nocardia transvalensis*. **J. Clin. Pathol.**, **47**:85-86, 1994.
85. MURRAY, J. F.; FINEGOLD, S. M.; FROMA, S.; WILL, D. W. - The changing spectrum of nocardiosis: a review and presentation of nine cases. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **83**:315-30, 1961.
86. NIEDT, G.W.& SCHINELLA, R.A.- Acquired immunodeficiency syndrome: clinicopathologic study of 56 autopsies.**Arch. Pathol.Lab. Med.** **109**:727-34, 1985.
87. NEU, H. C.; SILVA, M.; HAZEN, E.; ROSENHEIM, S. H. - Necrotizing nocardial pneumonitis. **Ann. Intern. Med.**, **66**:274-84, 1967.
88. O'CONNOR, P.T. & DIRE, D.J. - Cutaneous nocardiosis associated with insect bites. **Cutis**,**50**:301-2, 1992.
89. PALMER, D. L.; HARVEY, R. L.; WHEELER, J. K. - Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. **Medicine**, **53**:391-401, 1974.
90. PETERSEN, J. M.; AWAD, I.; AHMAD, M.; BAY, J. W.; MCHENRY, M. C. - *Nocardia* osteomyelitis and epidural abscess in the nonimmunosuppressed host. **Cleve. Clin.Q.**, **50**:453-9, 1983 a

91. PETERSEN, D. L.; HUDSON, L. D.; SULLIVAN, K. - Disseminated *Nocardia caviae* with positive blood cultures. **Arch. Intern. Med.**, **138**:1164-5, 1978.
92. PETERSEN, E. A.; NASH, M. L.; MAMMANA, R. B.; COPELAND, J. G. - Minocycline treatment of pulmonary nocardiosis. **JAMA**, **250**:930-2, 1983 b.
93. PETRILLO, V. F.; SEVERO, L. C.; LONDERO, A. T.; PORTO, N. S. - Pulmonary nocardiosis report of the first two brazilian cases. **Mycopathologia**, **66**:17-20, 1978.
94. PORTO, N. S. - Radiograma do trimestre. **J. Pneumol.**, **3**:42-3, 1977.
95. PRESANT, C. A.; WIERNICK P. H.; SERPICK, A. A. - Factors affecting survival in nocardiosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **108**:1444-8, 1973.
96. RABIN, D. - Adrenal insufficiency. In: **Clinical Endocrinology And Metabolism: the science and practice of clinical medicine**. New York, Grune & Stratton, 1982 p.454-66.
97. REVISED classification system for HIV infection and expended surveillance case definition for AIDS among adolescentsssss and adullts. **MMWR Morb. Mortal.Weekly Rep.****18**:1- 19, 1992.

98. RIPPON, J. W. - Introduction to the pathogenic actinomycetes. In: **Medical Micology : the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. 3.ed. Philadelphia, W. B.Saunders, 1988. p. 15-52.
99. ROBERTS, G. D.; BREWER, N. S.; HERMANS, P. E. - Diagnosis of nocardioses by blood culture. **Mayo Clin. Proc.**, **49**:293-6, 1974.
100. RODRIGUEZ, J. L.; BARRIO, J. L.; PITCHENIK, A. E. - Pulmonary nocardiosis in the acquired immunodeficiency syndrome: diagnosis with bronchoalveolar lavage and treatment with non-sulphur containing drugs. **Chest**, **90**:912-4, 1986.
101. ROSETT, W. & HODGES, G. R. - Recent experiences with nocardial infections. **Am. J. Med. Sci.**, **276**:279-85, 1978.
102. SACHS, M.K. - Lynfocutanea *N. brasiliensis* infection acquired for a cat scratch: case report and review. **Clin. Infect. Dis.** **15**:710-1, 1992.
103. SAHATHEVAN, M.; HARVEY, F. A.; FORBES, G.; O'GRADY, J.; GIMSON, A.; BRAGMAN, S.; JENSEN, R.; PHILPOTT-HOWARD, J.; WILLIAMS, R.; CASEWELL, M. W. - Epidemiology, bacteriology and control of an outbreak of *Nocardia asteroides* infection on a liver unit. **J. Hosp. Infect.**, **18**:473-80, 1991, Suppl.A.

104. SANTEN, R. J. & WRIGHT, I. S. - Systemic lupus erythematosus associated with pulmonary nocardiosis. **Arch. Intern. Med.**, **119**:202-5, 1967.
105. SARAÇA, G.O.; TOWERSEY, L.; HAY, R. J.; LONDERO, A. T.; MARTINS, E. C. S.; AMORA, A. T.; REIS, K. M. P. N.; MENDONÇA, A. M. N.; ESTRELLA, R. R. - Mycetoma by *Nocardia asteroides*: a 9 year follow-up. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **35**:199-204, 1993.
106. SAUL, A.; BONIFAZ, A.; MESSINA, M.; ANDRADE, R. - Mycetoma due to *Nocardia caviae*. **Int. J. Dermatol.**, **26**:174-7, 1987.
107. SCHIFF, T.A.; GOLDMAN, R.; SANCHEZ, M.; MCNEIL, M.M.; BROWN, J.M.; KLIRSFELD, D. MOY, J. Primary lymphocutaneous nocardiosis caused by an unusual species of *Nocardia* : *Nocardia transvalensis*. **J. Am.Acad.Dermatol.** **28**:336-40, 1993 a.
108. SCHIFF, T.A.; MCNEIL, M.M.; BROWN, J.M. - Cutaneous *Nocardia farcinica* infection in a nonimmunocompromised patient: case report and review. **Clin. Infect. Dis**, **16**:756-60, 1993 b.
109. SCHIFF, T.A.; SANCHEZ, M.; MOY, J; KLIRSFELD, D.; MCNEIL, M.M.; BROWN, J.M.;- Cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia nova* in an HIV-infected individual : a case report and review of the literature. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.** **6**:849-51, 1993 c.

110. SIMPSON, G. L.; STINSON, E. B.; EGGER, M. J.; REMINGTON, J. S. - Nocardial Infections in the immunocompromised host : a detailed study in a defined population. **Rev. Infect. Dis.**, 3:492-507, 1981.
111. SMEGO JR., R.A.; MCKENZIE, R.; MCMANNUS, R.N. Treatment of systemic nocardiosis. *Lancet* 1:456, 1987.
112. SMEGO JR., R. A. & GALLIS, H. A. - The clinical spectrum of *Nocardia brasiliensis* infection in the United States. **Rev. Infect. Dis.**, 6:164-80, 1984.
113. SMEGO JR., R. A.; MOELLER, M. B.; GALLIS, H. A. - Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Nocardia* infections. **Arch. Intern. Med.**, 143:711-8, 1983.
114. STEIN, L.; ESTRELLADO, R. E.; JUDD, J. M. - Nocardiosis and tuberculosis, report of a case of coexistent pulmonary tuberculosis and extrapulmonary nocardiosis. **J. Thor. Cardio. Surg.**, 43:314-9, 1962.
115. STEVENS, D. A.; PIER, A. L.; BEAMAN, B. L.; MOROZUMI, P. A.; LOVETT, I. S.; HOUANG, E. T. - Laboratory evaluation of an outbreak of nocardiosis in immunocompromised hosts. **Am. J. Med.**, 71:928-34, 1981.

116. SUNDARARAJ, T. & AGARWAL, S. C. - Relationship of macrophages to cell-mediated immunity in experimental *Nocardia asteroides* infection. **Infect. Immun.**, **20**:685-91, 1978.
117. TUNKEL, A. R.; CRANE, J. K.; HAYDEN, F. G. - Pulmonary nocardiosis in AIDS **Chest**, **100**:295-6, 1991. [letter]
118. VANDERSTIGEL, M.; LECLERCQ, R.; BRUN-BUISSON, C.; SCHAEFFER, A.; DUVAL, J. - Blood-borne pulmonary infection with *Nocardia asteroides* in a heroin addict. **J. Clin. Microbiol.**, **23**:175-6, 1986.
119. YANG, L.J.; CHAN, H.L.; CHEN, W.J.; KUO, T.T. - Lymphocutaneous nocardiosis caused by *Nocardia caviae* : the first case report from Asia. **J. Am. Acad. Dermatol.** **29** : 639-41, 1993.
120. YOUNG, L. S.; ARMSTRONG, D.; BLEVINS, A.; LIEBERMAN, P. - *Nocardia asteroides* infection complicating neoplastic disease. **Am. J. Med.**, **50**:356-67, 1971.
121. WALLACE, R.J.; BROWN, B.A.; TSUKAMURA, M; BROWN, J.M.; ONKI, G.O. - Clinical and laboratory features of *Nocardia nova*. **J. Clin. Microbiol.**, **29** : 2407 - 11, 1991.
122. WALLACE JR., R. J.; SEPTIMUS, E. J.; WILLIAMS, T. W.; CONKLIN, R. H.; SATTERWHITE, T. K.; BUSHBY, M. B.; HOLLOWELL, D. C. -

Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. **Rev. Infect. Dis.** **4** :315-25, 1982.

123. WALLACE, R.J.; TSUKAMURA, M.; BROWN, A.; BROWN, J.; STEINGRUBE, V.A.; ZHANG, Y.; NASH, D.R. - Cefotaxime - resistant *Nocardia asteroides* strains are isolates of the controversial species *Nocardia farcinica*. **J.Clin.Microbiol.** **28**: 2726 - 32, 1990.
124. WEED, L. A.; ANDERSEN, H. A.; GOOD, A.; BAGGENSTOSS, A. H. - Nocardiosis: clinical, bacteriologic, and pathological aspects. **N. Engl. J. Med.**, **253**:775-81, 1955.
125. WILLIAMS, W. H.; YERGIN, B. M.; OLSEN, G. N. - Pulmonary nocardiosis. **South Med. J.**, **74**:1007-10, 1981.
126. WILSON, J. P.; TURNER, H. R.; KIRCHNER, K. A.; CHAPMAN, S. W. - Nocardial infections in renal transplant recipients. **Medicine**, **68**:38-57, 1989.
127. WREN, M. V.; SAVAGE, A. M.; ALFORD, R. H. - Apparent cure of intracranial *Nocardia asteroides* infection by minocycline. **Arch. Intern. Med.**, **139**:249-50, 1979.