



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Patricia Gomes Cytrangulo de Marca

**Correlações das alterações do parênquima e da densitovolumetria pulmonar por tomografia computadorizada do tórax com os testes de função pulmonar em pacientes com micobacterioses não tuberculosas**

Rio de Janeiro

2020

Patricia Gomes Cytrangulo de Marca

**Correlações das alterações do parênquima e da densitovolumetria pulmonar por tomografia computadorizada do tórax com os testes de função pulmonar em pacientes com micobacterioses não tuberculosas**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Mogami

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M313 Marca, Patricia Gomes Cytrangulo de.  
Correlações das alterações do parênquima e da densitovolumetria pulmonar por tomografia computadorizada do tórax com os testes de função pulmonar em pacientes com micobacterioses não tuberculosas/ Patricia Gomes Cytrangulo de Marca – 2020. 86f.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes.  
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Mogami.

Mestrado (Dissertação) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Testes funcionais dos pulmões - Teses. 2. Infecções por Mycobacterium. 3. Tecido Parenquimatoso. 4. Tomografia computadorizada por raios x – Teses. 5. Tórax - Radiografia – Teses. I. Lopes, Agnaldo José. II. Mogami, Roberto. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 612.215

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira  
CRB/7 – 6382

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Patricia Gomes Cytrangulo de Marca

**Correlações das alterações do parênquima e da densitovolumetria pulmonar por tomografia computadorizada do tórax com os testes de função pulmonar em pacientes com micobacterioses não tuberculosas**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 23 de junho de 2020.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Mogami

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Alexandra Maria Monteiro Grisolia

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

---

Prof. Dr. Gustavo Bittencourt Camilo

Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Thiago Thomaz Mafort

Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ

Rio de Janeiro

2020

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à Deus e, de modo especial, em memória ao meu querido sogro, Dr. Maurício Lima De Marca, grande entusiasta da minha formação, exemplo da prática da Medicina voltada exclusivamente para o bem do próximo. Ele foi um médico dedicado durante todos os dias da sua vida, e que tenho enorme respeito e admiração. Hoje o céu está em festa por compartilhar comigo a alegria de finalizar esta pesquisa.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me permitir o suspiro da vida e por estar segurando em minhas mãos e me ensinando a caminhar, com a força e a coragem que me motivam a ser cada dia melhor.

Foram muitas as pessoas que colaboraram direta e indiretamente para a realização deste projeto. Meus orientadores e amigos, Prof. Dr. Agnaldo José Lopes e Prof. Dr. Roberto Mogami, e a Prof.<sup>a</sup>. Dra. Alexandra Monteiro, por me acolherem durante a minha formação como radiologista, agradeço pela parceria ao longo do desenvolvimento dessa Dissertação, me mostrando um lado mais humano da Medicina com a dedicação acadêmica e o diferencial que conseguimos alcançar através de estudos científicos que enriqueceram o meio acadêmico e ajudaram no diagnóstico acurado e melhora do manejo clínico dos nossos pacientes. Aos professores colaboradores Dra. Fernanda Mello e Dra. Telma Goldenberg, por me acolherem no projeto piloto, me encaminhando os pacientes referenciados para a condução dessa pesquisa e por nossas ricas discussões clínicas e correlações radiológicas para avaliação prognóstica dos pacientes. Também agradeço aos professores Alysson Roncally e Alan Ranieri, pela parceria e auxílio no processamento das imagens para a avaliação e correlação da densitovolumetria pulmonar.

Ao meu pai Edson, por ter se dedicado à minha educação e formação pessoal e profissional, e à minha mãe, Roseane, por todos os valores morais que me transmitiu, minha fonte de inspiração, pela vida empenhada na criação dos seus filhos e, agora, me ajudando na criação do meu filho, seu neto Fabrício. Ao meu irmão Eduardo, por acreditar em mim, me apoiar e dar forças para seguir sempre em frente.

Ao meu marido, amigo e fonte de inspiração Maurício, por acreditar em mim e me incentivar desde o início do namoro na realização do meu grande sonho: me tornar médica. Obrigada pelo seu amor incondicional ao longo desses quase 15 anos juntos! Aos meus avós, tios, tias, primos, primas e demais familiares, que sempre torceram pelo meu sucesso.

Aos meus colegas, residentes e professores do HUPE/UERJ, por todo o conhecimento que me transmitiram e por que seguirem comigo ao longo desta jornada como grandes amigos.

Aos pacientes e seus familiares, por serem agentes fundamentais para a evolução da Ciência e os protagonistas que permitiram a existência deste trabalho.

## RESUMO

MARCA, Patricia Gomes Cytrangulo de. *Correlações das alterações do parênquima e da densitovolumetria pulmonar por tomografia computadorizada do tórax com os testes de função pulmonar em pacientes com micobacterioses não tuberculosas*. 2020. 86f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

As micobactérias não tuberculosas (MNT) são cada vez mais reconhecidas em todo o mundo como causa importante de infecção em pacientes imunocompetentes, possivelmente devido a uma melhora na conscientização do clínico, ao aumento do número de indivíduos suscetíveis e aos avanços tecnológicos na microbiologia molecular. A doença pulmonar por MNT é a manifestação clínica mais comum das infecções por MNT. O objetivo desse estudo foi identificar as alterações no parênquima pulmonar por meio da densitovolumetria por tomografia computadorizada (TC) de tórax e, secundariamente, analisar sua correlação com os testes de função pulmonar (TFP) em pacientes com infecção pulmonar por MNT. Foram realizados dois estudos transversais, com pacientes com MNT. O primeiro estudo envolveu 19 pacientes com diagnóstico de infecção pulmonar por MNT submetidos à análise subjetiva da TC de tórax que demonstrou os principais achados: distorção arquitetural, alterações no interstício, cavidades com predomínio nos lobos superiores e nódulos centrolobulares. O segundo estudo envolveu 31 pacientes com infecção pulmonar por MNT e um grupo controle de 27 indivíduos pareados por sexo, idade e índice de massa corporal. As principais alterações encontradas nos exames de TC de tórax foram: distorção arquitetural (80,6%), opacidades reticulares (77,4%), bronquiectasias (71%), cavidades (64,5%), nódulos centrolobulares (61,3%), atelectasia (51,6%), pequenas consolidações (48,4%), grandes consolidações (32,3%) e enfisema (25,8%). As bronquiectasias e cavidades predominaram nos lobos superiores (61,3%). Em relação ao grupo controle, os pacientes com infecção pulmonar por MNT mostraram menores valores de capacidade vital forçada (CVF,  $82,7 \pm 25,3$  vs.  $102 \pm 8,12$  % previsto,  $p=0,005$ ) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1,  $72,7 \pm 25,4$  vs.  $101,2 \pm 8,75$  % previsto,  $p=0,003$ ) e maiores valores de volume residual (VR,  $119 \pm 45,6$  vs.  $75,8 \pm 23,2$  % previsto,  $p=0,001$ ), VR/capacidade pulmonar total (VR/CPT,  $37,5 \pm 12,4$  vs.  $25,7 \pm 8,90$  %,  $p=0,02$ ), e resistência de vias aéreas (Rva) ( $6,53 \pm 3,77$  vs.  $2,31 \pm 2,13$  cmH<sub>2</sub>O/L/s,  $p<0,001$ ). Na densitovolumetria pulmonar por TC, os pacientes com infecção pulmonar por MNT apresentaram menores valores de M3 e M15, em relação aos controles, com maiores diferenças significantes nas medidas dos terços apical e médio. Os pacientes com infecção pulmonar por MNT mostraram maiores valores de C85 e C97, apesar das diferenças significantes terem sido observadas apenas nas medidas de terço basal. A CVF correlacionou negativamente com M3 no terço apical ( $r=-0,41$ ;  $p=0,021$ ) e M15 no terço apical ( $r=-0,35$ ;  $p=0,047$ ). A CPT correlacionou negativamente com as medidas do M3 do pulmão total ( $r=-0,67$ ;  $p<0,0001$ ); M3 em terço médio ( $r=-0,59$ ;  $p=0,0003$ ); M3 em terço apical ( $r=-0,71$ ;  $p<0,0001$ ); M15 em pulmão total ( $r=0,65$ ;  $p=0,0002$ ); e M15 em terço apical ( $r=-0,48$ ;  $p=0,005$ ). Houve correlações positivas de VR e Rva com M3 na medida do terço apical ( $r=0,47$ ;  $p=0,007$ ;  $r=0,40$ ;  $p<0,026$ , respectivamente). Como conclusões, os pacientes com MNT, apresentaram alterações morfoestruturais das vias aéreas, havendo redução da massa pulmonar, especialmente nas regiões mais apicais dos pulmões e importantes alterações fibrosantes que impactaram funcionalmente na redução dos volumes pulmonares com redução do fluxo aéreo nesses indivíduos.

Palavras-chave: Micobacterioses não tuberculosas. Tórax. Tomografia computadorizada.

Testes de função pulmonar. Densitovolumetria.

## ABSTRACT

MARCA, Patricia Gomes Cytrangulo de. *Correlation of lung computed tomography (CT) and CT lung densitovolumetry changes with pulmonary function tests parameters in patients with non-tuberculous mycobacteria*. 2020. 86f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Non-tuberculous mycobacteria (MNT) are increasingly recognized worldwide as an important cause of infection in immunocompetent patients, possibly due to an improvement in clinician awareness, an increase in the number of susceptible individuals and technological advances in molecular microbiology. NTM pulmonary disease (NTM-PD) is the most common clinical manifestation of NTM infections. The criteria established to confirm the diagnosis include: clinical data, identification of mycobacteria and changes in imaging tests. The purpose of this study was to evaluate changes in lung parenchyma through chest computed tomography (CT) densitometry and, secondarily, to analyze its correlation with pulmonary function testing (PFT) in patients with NTM-PD. Two cross-sectional studies were carried out with NTM-PD. The first study involved 19 patients diagnosed with MNT-PD, who underwent a subjective analysis of chest CT that demonstrated the main findings, in order of frequency: architectural distortion, interstitium changes, upper lobes predominant cavities and centrilobular nodules. The second study involved 31 patients with NTM-PD and a control group of 27 normal individuals matched for sex, age and body mass index. The main changes found in chest CT exams were: architectural distortion (80.6%), reticular opacities (77.4%), bronchiectasis (71%), cavities (64.5%), centrilobular nodules (61.3%), atelectasis (51.6%), small consolidations (48.4%), large consolidations (32.3%) and emphysema (25.8%). Bronchiectasis and cavities predominated in the upper lobes (61.3%). In relation to the control group, patients with NTM-PD showed lower values of forced vital capacity (FVC,  $82.7 \pm 25.3$  vs.  $102 \pm 8.12$  % predicted,  $p=0.005$ ) and forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>,  $72.7 \pm 25.4$  vs.  $101.2 \pm 8.75$  % predicted,  $p=0.003$ ) and higher values of residual volume (RV,  $119 \pm 45.6$  vs.  $75.8 \pm 23.2$  % predicted,  $p=0.001$ ), RV/total lung capacity (RV/TLC,  $37.5 \pm 12.4$  vs.  $25.7 \pm 8.90$  %,  $p=0.02$ ), and airway resistance (Raw,  $6.53 \pm 3.77$  vs.  $2.31 \pm 2.13$  cmH<sub>2</sub>O/L/s,  $p<0.001$ ). In CT pulmonary densitovolumetry, patients with NTM-PD had lower values of M3 and M15, compared to controls, with greater significant differences in measures of the apical and middle thirds. Patients with NTM-PD showed higher values of C85 and C97, although significant differences were observed only in measures of the basal third. We also evaluated correlations between the CT pulmonary densitovolumetry findings and the PFT parameters. FVC was negatively correlated with M3 in the apical third ( $r=-0.41$ ;  $p=0.021$ ) and M15 in the apical third ( $r=-0.35$ ;  $p=0.047$ ). TLC was negatively correlated with the measurements of M3 of the total lung ( $r=-0.67$ ;  $p<0.0001$ ); M3 in the middle third ( $r=-0.59$ ;  $p=0.0003$ ); M3 in apical third ( $r=-0.71$ ;  $p<0.0001$ ); M15 in whole lung ( $r=0.65$ ;  $p=0.0002$ ); and M15 in the apical third ( $r=-0.48$ ;  $p=0.005$ ). There were positive correlations of RV and Rwa with M3 in the measure of the apical third ( $r=0.47$ ;  $p=0.007$ ;  $r=0.40$ ;  $p<0.026$ , respectively). As a conclusion, patients with NTM presented morphostructural changes in the airways, with a reduction in lung mass, especially in the more apical regions of the lungs, and important fibrotic changes that functionally impacted the reduction of lung volumes with reduced airflow in these patients.

Keywords: Non-tuberculous mycobacteria. Lung. Computed tomography. Pulmonary function tests. Densitovolumetry.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 -	Classificação das MNT proposta por Runyon, em 1959.....	12
Figura 1 -	Fluxograma do estudo.....	24
Figura 2 -	Sequência de procedimentos para segmentação do parênquima pulmonar em imagens de tomografia computadorizada.....	29
Figura 3 -	Reconstruções pulmonares em 3D.....	30
Figura 4 -	Histograma da frequência de ocorrência dos <i>voxels</i> .....	31
Figura 5 -	Análise volumétrica do pulmão.....	33
Figura 6 -	Representação em 3D (visão pósterio-anterior) do parênquima pulmonar.....	34
Figura 7 -	Perda de volume do pulmão esquerdo, com distorção arquitetural e opacidades reticulares.....	41
Figura 8 -	Bronquiectasias e nódulos nos lobos médio, inferior direito e língula. No lobo médio, notar também atelectasia e distorção arquitetural por destruição do parênquima pulmonar.....	41
Figura 9 -	Áreas de atenuação em mosaico e opacidades do tipo árvore em brotamento.....	42
Figura 10 -	Achados tomográficos antes e após o tratamento clínico.....	42
Figura 11 -	Consolidação e cavidade no pulmão esquerdo.....	43
Figura 12 -	Consolidações subsegmentares e bronquiectasias.....	43
Tabela 2 -	Características gerais de pacientes com infecção pulmonar por MNT e indivíduos do grupo controle.....	45
Figura 13 -	Comparação entre o grupo controle e o grupo de pacientes com infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) nas medidas de massa cumulativa.....	47
Figura 14 -	Comparação entre o grupo controle e o grupo de pacientes com infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) nas medidas de complemento.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BAAR	Bacilo álcool-ácido-resistente
C85	Complemento representando pelo volume total de massa pulmonar menos 15 % do total do volume pulmonar
C97	Complemento representando pelo volume total de massa pulmonar menos 3 % do total do volume pulmonar
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COPPE	Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós Graduação e Pesquisa em Engenharia
CPT	Capacidade pulmonar total
CRPF	Centro de Referência Professor Hélio Fraga
CVF	Capacidade vital forçada
CMTB	Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
EUA	Estados Unidos da América
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IBCCF	Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
IMC	Índice de massa corporal
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
M	Massa cumulativa pulmonar
M3	Massa cumulativa até 3% do volume pulmonar total
M15	Massa cumulativa até 15 % do volume pulmonar total
M85	Massa cumulativa até 85% do volume pulmonar total
M97	Massa cumulativa até 97 % do volume pulmonar total
MAC	Complexo <i>Mycobacterium avium</i>
MCL	Micobactérias de crescimento lento
MCR	Micobactérias de crescimento rápido

MNT	Micobactérias não tuberculosas
MTP	Massa total do pulmão
PGCM	Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas
Q-MDTC	Quantificação do volume pulmonar usando tomografia computadorizada com multidetectores
Rva	Resistência de vias aéreas
SGva	Condutância específica de vias aéreas
SITE-TB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFP	Teste de função pulmonar
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VA	Volume alveolar
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF <sub>1</sub> /CV	Índice de Tiffeneau
VR	Volume residual
VPT	Volume total do pulmão
VTA	Volume total de ar

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
1	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	19
2	<b>HIPÓTESE</b> .....	21
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	22
3.1	<b>Objetivo geral</b> .....	22
3.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	22
4	<b>DESENHO EXPERIMENTAL</b> .....	23
4.1.	<b>Desenho do estudo</b> .....	23
4.2	<b>Crterios de incluso e exclusão</b> .....	25
5	<b>AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR</b> .....	26
5.1	<b>Espirometria</b> .....	26
5.2	<b>Pletismografia de corpo inteiro</b> .....	26
6	<b>ANÁLISE RADIOLÓGICA E DENSITOVOLUMÉTRICA DO PULMÃO POR MEIO DAS IMAGENS DE TC</b> .....	28
6.1	<b>Aquisição de imagens</b> .....	28
6.2	<b>Densitovolumetria de Vias Aéreas</b> .....	28
7	<b>ORDEM PARA REALIZAÇÃO DOS EXAMES</b> .....	36
8	<b>CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	37
9	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	38
10	<b>BIOSSEGURANÇA</b> .....	39
11	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	40
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	53
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	55
	<b>ANEXO A</b> - Parecer consubstanciado pelo CEP .....	62
	<b>ANEXO B</b> - Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisa.....	71
	<b>APÊNDICE A</b> - Publicação: Pulmonary densitovolumetry using computed tomography in pacientes with non-tuberculous mycobacteria: correlation with pulmonar function tests.....	73
	<b>APÊNDICE B</b> - Publicação: Alterações na tomografia computadorizada do tórax em pacientes com infecção pulmonar por <i>mycobacterium kansasii</i> .....	82

## INTRODUÇÃO

### **Micobactérias não tuberculosas – Definição, classificação e aspectos epidemiológicos**

As micobactérias não tuberculosas (MNT) são organismos encontrados na natureza, causadoras de infecções eventuais em pacientes imunocompetentes e cada vez mais reconhecidas em todo o mundo como patógenos responsáveis por infecção pulmonar crônica. Muitos fatores têm contribuído para o aumento da frequência do isolamento das MNT, como por exemplo, o envelhecimento da população e consequente aumento do número de indivíduos portadores de doenças pulmonares crônicas suscetíveis à doença, uma melhora na conscientização do clínico para suspeita diagnóstica, e os avanços tecnológicos na microbiologia molecular e no diagnóstico por imagem (HAWORTH et al., 2017; MOGAMI et al., 2016; CHU et al., 2015).

As MNT foram identificadas no século XIX, mas a confirmação como patógenos humanos só ocorreu na década de 1950 (SHITRIT et al., 2006). Esses patógenos são considerados ocasionais e, por vezes, relacionados a quadros de deficiência do sistema imunológico (SHITRIT et al., 2006; GÓMEZ, 2009). A partir da década de 1990, observou-se um aumento no número de novas espécies de micobactérias descritas, possivelmente devido aos avanços das técnicas moleculares nos estudos taxonômicos. Esse fato fez com que as infecções se tornassem mais frequentes e estudadas, inclusive em condições de imunodeficiência.

O gênero *Mycobacterium* é composto pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) (*M. bovis*, *M. bovis-BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. canettii*, *M. pinnipedii*), *M. leprae* e outras espécies denominadas MNT ou micobactérias atípicas, possuindo diferentes características fenotípicas, genéticas e patogênicas (BRASIL, 2008; TORTOLI, 2003; ZAMARIOLI et al., 2008). Mais recentemente, foram catalogadas 165 espécies e 13 subespécies deste gênero (TORTOLI, 2006; EUZÉBY, 2013).

A morfologia e patogenicidade das micobactérias não tuberculosas foram descritas na classificação proposta por Runyon, em 1959. De acordo com a produção ou não de pigmento e o padrão de crescimento, foram divididas em quadro grupos. As espécies que apresentam crescimento em meio sólido em menos de sete dias são classificadas como micobactérias de

crescimento rápido (MCR) e aquelas que apresentam crescimento após sete dias, micobactérias de crescimento lento (MCL), conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1 - Classificação das MNT proposta por Runyon, em 1959

Grupos	Pigmentação	Tempo de crescimento
Grupo I	Fotocromógenas (produzem pigmento somente quando expostas à luz)	Lento (mais de 7 dias)
Grupo II	Escotocromógenas (produzem pigmento na presença ou na ausência de luz)	Lento (mais de 7 dias)
Grupo III	Acromógenas (não apresentam pigmento)	Lento (mais de 7 dias)
Grupo IV	Acromógenas (não apresentam pigmento)	Rápido (até 7 dias)

As MCL incluem o *M. avium*, o *M. intracelulare* (complexo *M. avium-intracelulare*) e o *M. kansasii*. No grupo de MCR, encontram-se o *M. abscessus*, o *M. fortuitum* e o *M. chelonae* (GRIFFITH et al., 2007). Em vários estudos de diferentes regiões, as infecções causadas por MCR foram menos frequentes e as infecções por *M. kansasii*, *M. malmoense* ou *M. xenopi* mais frequentemente associadas às doenças fibrocavitárias, demonstrando uma relação do tipo de espécies, com as diferentes formas de apresentação por imagem da doença por MNTB (WASSILEW et al., 2016). Em relação à produção de pigmento carotenóide, essas bactérias podem ser divididas em três grupos: acromógenas (não produzem pigmento), fotocromógenas (produzem pigmento somente após a exposição à luz) e escotocromógenas (produzem pigmento tanto na presença quanto na ausência de luz).

As MNT também podem ser classificadas de acordo com o seu potencial patogênico ao homem. O curso clínico e a resposta ao tratamento da doença pulmonar são muito variáveis, dependendo do grau de virulência da espécie causadora da infecção (STOUT et al., 2016).

A classificação atual fundamenta-se na classificação de Runyon (1959), que é baseada principalmente nas características morfológicas, fisiológicas e bioquímicas das micobactérias, somadas às evidências antigênicas e informações genômicas obtidas com técnicas de biologia molecular. Houve também o desenvolvimento de técnicas quimiotaxonômicas, com

importantes resultados relacionados à análise da capa lipídica da parede celular das micobactérias, que inclui moléculas únicas, como os ácidos micólicos (MACEDO et al., 2009; TORTOLI, 2003).

Recentemente, um estudo de sequenciamento de exoma (fração do genoma que codifica os genes) de pacientes com infecção pulmonar por MNT encontrou uma prevalência aumentada de mutações genéticas que controlavam a função do sistema imunológico, corpo ciliar e tecidos conjuntivos. Isso sugere que a doença é multigênica, caracterizada por uma combinação de variantes entre categorias de genes e exposições ambientais que aumentam a susceptibilidade à infecção (SZYMANSKI et al., 2015).

As MNT são muito hidrofóbicas devido à presença de uma membrana externa rica em lipídios, fator essencial na sua sobrevivência e proliferação no ambiente natural, e, como efeito, a presença dessa membrana externa também confere resistência a ácidos, antibióticos, desinfetantes e altas temperaturas (JEON D., 2019).

As MNT são passíveis de isolamento na água, leite, solo, carne animal e equipamentos cirúrgicos. A infecção pode ser adquirida por ingestão, inoculação direta e inalação, esta última a provável fonte de infecção mais frequente no homem, em especial as formas que envolvem o aparelho respiratório, que são descritas em 94% dos casos (GRIFFITH et al., 2007).

Tradicionalmente acreditava-se que a transmissão pessoa a pessoa de MNT não era possível. Conduto, Bryan et al., realizaram um estudo do sequenciamento completo do genoma de 1.080 isolados clínicos do complexo *M. abscessus*, obtidos de 517 pacientes em vários centros de fibrose cística, em três continentes, e mostrou que a maioria das infecções do complexo *M. abscessus* foi causada por organismos geneticamente agrupados, com maior sobrevivência intracelular em macrófagos e maior virulência, dados que sugerem a possibilidade de infecção adquirida por transmissão pessoa a pessoa, potencialmente por fômitos e aerossóis.

A incidência dessa infecção tem aumentado progressivamente em todo mundo, embora as estimativas sejam variáveis entre diversas regiões e os dados epidemiológicos comprometidos por não serem relatáveis na maior parte dos lugares (STOUT et al., 2016). Em países industrializados é estimada em torno de 1 a 1,8 casos por 100 mil habitantes.

Dados populacionais dos Estados Unidos da América (ADJEMIAN et al., 2012), Canadá (MARRAS et al., 2013), Reino Unido (MOORE et al., 2010) e Austrália (THOMSON, 2010) mostraram que a prevalência de doença pulmonar por MNT vem aumentando. Grandes estudos baseados em instalações de atendimento terciário em países do

Leste Asiático, incluindo Japão (IDE et al., 2015), Taiwan (LAI et al., 2008) e Coréia do Sul (KWON et al., 2016; KO et al., 2018), também sugeriram uma prevalência crescente de doença pulmonar por MNT.

No estado de Oregon (Estados Unidos da América - EUA), foi realizado um estudo epidemiológico da infecção por MNT no ano de 2012, demonstrando uma taxa de incidência de acometimento pulmonar de 5,6/100 habitantes (HENKLE et al., 2015). As espécies de MNT que mais causam doença pulmonar nos EUA são as do Complexo *Mycobacterium avium* (MAC), seguidas pelo *M. chelonae/abscessus*, *M. fortuitum* e *M. kansasii* (PREVOTS, 2010). No Reino Unido os principais patógenos são os do MAC, *M. kansasii*, *M. malmoense* e *M. xenopi* (COWMAN et al., 2012; HENRY et al., 2004). Já na doença extrapulmonar, as infecções de pele e tecidos subcutâneos são comumente causadas por *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. marinum* e *M. ulcerans* (GRIFFITH, 2007).

No Brasil, o primeiro caso de infecção por MNT foi descrito na década de 1930, no estado do Rio de Janeiro, causada pelo *M. fortuitum* (COSTA, 1938).

A epidemiologia da infecção pulmonar por MNT era desconhecida até a implantação do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB), que apontou no ano de 2013 uma incidência estimada de 46/100 mil habitantes, com mortalidade de 2,2/100 mil habitantes. A espécie mais frequentemente associada à doença pulmonar por MNT no Brasil é o complexo *M. avium intracellulare* e a segunda mais frequente é o *M. kansasii* (BARRETO & CAMPOS, 2000; CHIMARA, 2008).

### **Micobactérias não tuberculosas – Acometimento pulmonar**

As MNTs costumam acometer indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sequelas de tuberculose pré-existente, bronquite crônica, bronquectasias, pneumoconioses e doença esofágica associada à broncoaspiração crônica (FALKINHAM, 2015; O'BRIEN et al., 1987; WOLINSKY, 1979).

A apresentação clínica da infecção pulmonar por MNT é heterogênea e inespecífica, muitas vezes indistinguível das doenças pulmonares subjacentes, o que dificulta o diagnóstico da doença (GRIFFITH et al., 2007). Os sinais e sintomas do comprometimento pulmonar incluem tosse crônica, expectoração e fadiga. Os casos mais avançados podem estar associados a mal-estar, dispneia, febre, hemoptise e perda de peso (BARRETO & CAMPOS, 2000; GRIFFITH, 2007; HADAD et al., 2005). Além disso, o isolamento da bactéria no



escarro ou lavado broncoalveolar pode representar apenas colonização da via aérea (BARRETO e RODRIGUES, 2016).

A *American Thoracic Society* (ATS) estabeleceu critérios para confirmação do diagnóstico de infecção por MNT que incluem (GRIFFITH et al., 2007):

Critérios clínicos e radiológicos:

- a) Sintomas respiratórios associados à opacidades nodulares ou cavidades na radiografia e/ou bronquiectasias e múltiplos pequenos nódulos na tomografia computadorizada (TC) de tórax,
- b) Exclusão de outros diagnósticos, especialmente a tuberculose.

Critérios microbiológicos:

- a) Cultura positiva em duas amostras diferentes de escarro (ou)
- b) Uma cultura positiva no escovado ou no lavado bronco-alveolar (ou)
- c) Biópsia pulmonar mostrando processo crônico granulomatoso e/ou bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) no tecido, associado à cultura positiva em tecido, escarro ou lavado broncoalveolar.

### **Micobactérias não tuberculosas – Achados na radiografia simples, tomografia computadorizada de tórax e densitovolumetria pulmonar em pacientes com MNT**

Os critérios radiológicos para o diagnóstico da infecção pulmonar por MNT são a presença de infiltrados, cavidades ou múltiplos nódulos na radiografia de tórax e/ou múltiplos pequenos nódulos com menos de 10 mm de diâmetro ou múltiplas bronquiectasias na TC de tórax (GRIFFITH et al., 2007).

Existem padrões distintos de acometimento pulmonar pelas MNT: a doença fibrocavitária, o padrão de doença bronquiectásica nodular e a pneumonite por hipersensibilidade (MARTINEZ et al, 2007).

O padrão fibrocavitário foi o primeiro a ser descrito na década de 1980 e simulava o aspecto clássico da tuberculose, com cavidades predominantemente nos lobos superiores. O paciente típico desse padrão apresenta algum tipo de comorbidade que predispõe a infecção por MNT: alcoolismo, uso de inibidor do fator de necrose tumoral, DPOC, fibrose cística, bronquiectasias, fibrose pulmonar, pneumoconioses ou tuberculose prévia (MARTINEZ et al, 2007; KASTHOORI et al., 2008).

O segundo padrão é o de acometimento preferencial das vias aéreas, mais comum no lobo médio e lóbulo e caracterizado por bronquiectasias cilíndricas e nódulos centrolobulares.

Ele é mais comum em mulheres na pós menopausa, não fumantes, com clínica de tosse crônica e expectoração (KOH et al., 2005) . A doença é denominada por alguns como síndrome de Lady Windermere, que foi descrita em 1992 (REICH et al., 1992; KASTHOORI et al., 2008). Este padrão foi considerado o mais comum numa revisão de exames de TC de tórax em 22 pacientes com MNT (JEONG et al., 2004). O achado histopatológico correspondente foi de bronquiolectasias e infiltrados inflamatórios bronquiolares e peribronquiolares, com ou sem a formação de granulomas (JEONG et al., 2004). O acometimento pulmonar com nódulos e bronquiectasias é comumente associado a doença pulmonar por MNT, podendo ser um achado útil para aventar essa possibilidade diagnóstica (STOUT et al., 2016). Entretanto, um estudo recente em nosso meio com TC de tórax em pacientes com infecção por MNT (*M. kansasii*) mostrou que houve predomínio do acometimento de grandes e pequenas vias aéreas, caracterizado por bronquiectasias e alterações por preenchimento de bronquíolos, notadamente nos lobos superiores (MOGAMI et al., 2016). Isso demonstra a necessidade do conhecimento acerca das alterações pulmonares nos exames de imagem para que a possibilidade de infecção por MNT seja aventada na lista de diagnósticos diferenciais, principalmente nos casos atípicos (MOGAMI et al., 2016; BARRETO e RODRIGUES, 2016).

A pneumonite por hipersensibilidade devido à micobactéria é caracterizada por uma reação de hipersensibilidade em pacientes expostos a antígenos de MAC em fontes como banheiras de hidromassagem (MARTINEZ et al, 2007). A exposição ocupacional ao *M. immunogenum* também foi descrita. O diagnóstico é estabelecido com base em critérios clínicos, radiológicos e imunológicos, além da presença de micobactérias correspondentes no sistema respiratório. Há um debate contínuo sobre o manejo ideal dessa condição, e como existe uma alta taxa de pacientes tratados com prevenção do antígeno e/ou terapia com corticosteroides, sem terapia antimicrobacteriana, sugere-se que o chamado “pulmão da banheira de hidromassagem” seja mais provavelmente uma forma de pneumonite de hipersensibilidade do que uma doença infecciosa propriamente dita (MARTINEZ et al, 2007; CAPPELLUTTI et al, 2003).

Estudos recentes classificaram o acometimento pulmonar de acordo com as características radiológicas e patológicas. De acordo com estes estudos, o padrão bronquiectásico nodular é a forma predominante de doença induzida por MAC, responsável por aproximadamente 50% dos casos, com variações de 43% a 79% no Canadá, EUA, Coreia e Japão. Por outro lado, o padrão fibrocavitário variou entre 17 a 40% dos casos. Na Europa, poucas pesquisas classificaram o acometimento pulmonar de acordo com as características

radiológicas e patológicas sendo necessário mais estudos comparativos do espectro clínico de manifestações das MNT em outras áreas do mundo. Entretanto parece que a maioria dos casos com MAC na Europa não preenche os critérios para doença fibrocavitária nem para doença bronquiectásica nodular e que as manifestações da doença variam. Na Holanda, em paciente com doença pulmonar por MAC, foi observado mais frequentemente o padrão de doença bronquiectásica cavitária. Já na França, entre os pacientes com MAC, foram encontradas taxas mais baixas de cavidades do que de doença bronquiectásica nodular, o que é semelhante aos resultados de pesquisas recentes nos EUA e no Sudeste Asiático (LEE et al., 2015).

A TC de tórax de alta resolução é o principal método de imagem para estudo das lesões pulmonares por meio da visualização de lesões bronquiectásicas, nodulares e cavidades, achados que têm sido considerados sugestivos de doença pulmonar por MNT. Dessa forma, os aspectos radiológicos e de função pulmonar da infecção por MNT têm papel relevante para o diagnóstico e manejo terapêutico desses pacientes (WASSILEW et al., 2016; MOGAMI et al., 2016; BARRETO e RODRIGUES, 2016).

Nos últimos anos, várias ferramentas foram desenvolvidas para segmentar as imagens obtidas na TC de tórax, incluindo a reformatação multiplanar, a análise de atenuação regional do tecido pulmonar e a quantificação de imagens anatômicas com mensurações da área e do volume pulmonar (LOPES et al., 2015; CAMILO et al., 2017). Dessa forma, por meio da TC com multidetectores (q-MDCT) é possível medir a densidade pulmonar analisando-se histogramas de distribuição de valores de atenuação pulmonar em unidade *hounsfield* (WIELPÜTZ et al., 2013; CAMILO et al., 2017). Assakura et al. (2017), em um estudo utilizando a análise quantitativa por TC em pacientes com MAC, mostrou que os infiltrados pulmonares e o volume das cavidades foram determinantes para um pior desempenho desses pacientes nos testes de função pulmonar (TFP). Entretanto, pelo nosso conhecimento, nenhum estudo avaliou a q-MDCT em pacientes com outras MNT assim como o impacto desses achados sobre os TFP.

### **Micobactérias não tuberculosas – Tratamento e prognóstico**

O tratamento da doença pulmonar por MNT requer administração no longo prazo de terapias multidrogas complexas e específicas para cada espécie. As diretrizes para tratamento da doença pulmonar por MNT recomendam a associação de um macrolídeo, etambutol e

rifampicina de nova geração (GRIFFITH et al., 2007). Novas drogas estão em estudo, principalmente para o tratamento de pacientes refratários, como a amicacina lipossômica para administração inalatória, a clofazimina e a badaquilina, que são licenciadas para o tratamento da tuberculose multirresistente e já mostraram taxas de conversão de cultura (critério de cura) superiores (HORNE et al., 2019).

Em 2018, foi publicado um estudo de consenso realizado pelas sociedades norte-americana e europeia de doenças pulmonares e infecciosas com definições e resultados para a doença pulmonar por MNT. A conversão da cultura foi definida como pelo menos três culturas consecutivas negativas para micobactérias coletadas com intervalo mínimo de quatro semanas. Uma única cultura positiva não demonstra falha de tratamento e pode ser devido a uma reinfeção por uma nova cepa. O consenso definiu como falha de tratamento, o ressurgimento de múltiplas culturas positivas ou cultura persistentemente positiva após doze meses ou mais de tratamento (VAN INGEN et al., 2018).

Em relação aos critérios de prognóstico de tratamento, é importante a solicitação de culturas de acompanhamento repetidas após a conversão da cultura e o final do tratamento. Indução de escarro ou broncoscopia orientada por TC de tórax podem ser necessárias para obtenção de amostras respiratórias de boa qualidade para determinar o resultado do tratamento (HARWOTH et al., 2017).

## 1 JUSTIFICATIVA

As MNT são cada vez mais reconhecidas em todo o mundo como importante causa de infecção pulmonar crônica. A incidência dessa infecção tem aumentado progressivamente, embora as estimativas sejam variáveis entre diversas regiões e os dados epidemiológicos comprometidos por não serem relatáveis na maior parte do mundo. Como a apresentação clínica da doença pulmonar por MNT é heterogênea e inespecífica e o exame de cultura demora 2-3 semanas para que a maioria das MNT cresça, a investigação diagnóstica também é feita por meio da TC de tórax.

A TC *multislice* é excelente para o diagnóstico precoce do acometimento pulmonar na infecção por MNT, pois permite visualizar as lesões mais características (bronquiectasias, nódulos centrolobulares e cavidades, entre outros), assim como auxilia no manejo clínico da doença.

Com relação ao aspecto funcional, estudos mostraram a correlação entre a infecção pulmonar por MNT e o maior declínio da função pulmonar. Huang et al. (2012) mostraram que pacientes com DPOC e doença pulmonar por MNT apresentaram maior declínio da função pulmonar e exacerbações mais frequentes da doença de base do que aqueles com DPOC sem infecção pulmonar por MNT. Park et al. (2016) mostraram que a falha do tratamento em paciente com doença pulmonar por MNT estava associada a um declínio substancial da função pulmonar. Na TC de tórax desses pacientes existem importantes alterações fibrosantes nos pulmões que impactaram funcionalmente numa redução dos volumes pulmonares.

Diversas pesquisas aplicaram a volumetria das vias áreas no estudo das doenças pulmonares. Em um estudo recentemente publicado, Asakura et al. (2017) utilizaram a análise quantitativa por TC em pacientes com MAC e demonstraram que os infiltrados pulmonares e o volume das cavidades foram determinantes para um pior desempenho desses pacientes nos TFP. Dessa forma, os aspectos radiológicos e de função pulmonar da infecção por MNT têm papel relevante para o diagnóstico e manejo terapêutico desses pacientes.

Até o presente momento, não há na literatura nenhum estudo que tenha avaliado a q-MDCT em pacientes com outras MNT, assim como o impacto desses achados nos TFP.

Esta pesquisa, em pacientes com doença pulmonar por MNT, avaliou as alterações anatômicas, bem como a densitovolumetria de vias aéreas em imagens de TC de tórax e suas

correlações com os TFP de forma a contribuir para o melhor entendimento das complicações do sistema respiratório decorrentes desta condição.

## 2 HIPÓTESE

A avaliação das alterações pulmonares por meio da TC de tórax associada à densitovolumetria pulmonar é uma importante ferramenta diagnóstica para confirmação da suspeita clínica de infecção pulmonar por MNT e para o seguimento desses pacientes ao longo do tratamento. A correlação dos achados tomográficos e densitovolumétricos com os TFP poderá comprovar que quanto maior for o dano estrutural ao parênquima, maiores serão as alterações funcionais observadas.

Em vista das alterações fisiopatológicas que ocorrem na doença pulmonar por MNT, a autora acredita que os pacientes com infecção pulmonar por MNT apresentam alterações morfológicas que correspondem às diferentes densidades e volumes quando comparados ao grupo controle e que essas alterações impactam nas alterações da função pulmonar.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Correlacionar os valores dos volumes pulmonares por meio da TC de tórax com os resultados encontrados nos TFP de pacientes com infecção pulmonar por MNT.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- a) Identificar na TC de tórax as principais alterações do parênquima pulmonar encontradas em pacientes com infecção pulmonar por MNT;
- b) Relacionar os dados de densitovolumetria pulmonar com os parâmetros dos TFP;
- c) Comparar os dados da TC de tórax e TFP dos pacientes com infecção pulmonar por MNT com aqueles obtidos no grupo controle.



## 4 DESENHO EXPERIMENTAL

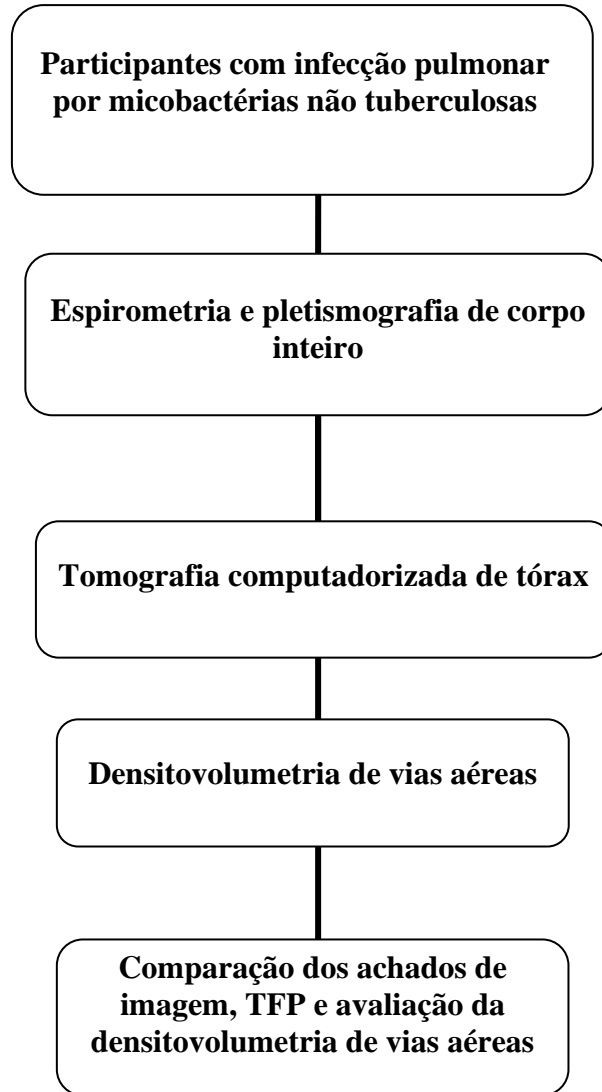
### 4.1 Desenho do estudo

O modelo foi um estudo transversal controlado de pacientes com diagnóstico de infecção pulmonar por MNT confirmado pelo Laboratório de Referência Nacional em Tuberculose e Outras Micobacterioses do CRPHF/ENSP/FIOCRUZ, e pelo Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios de Micobactérias do IPEC/FIOCRUZ, onde se realizaram os testes de sensibilidade. Foram recrutados os pacientes que aceitaram participar do estudo, após a leitura e assinatura do termo de compromisso livre e esclarecido (TCLE), que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) (Anexo 1). Os pacientes puderam estar em uso de medicamentos voltados à terapêutica da doença de base ou, ainda, apresentar outras comorbidades relacionadas à doença pulmonar por MNT.

As TC de tórax foram realizadas em tomógrafo *multislice* de 64 canais, com aquisição inspiratória máxima e reconstrução para alta resolução (TCAR), enquanto os TFP incluíram a espirometria e a pletismografia de corpo inteiro. A TC se tornou também necessária para avaliar o acometimento pulmonar, bem como excluir doenças associadas. As imagens tomográficas dos pacientes foram processadas em programa específico. O fluxograma do estudo é mostrado na Figura 1.

Também foi avaliado um grupo controle composto por indivíduos com características biométricas (sexo, idade, peso e altura) semelhantes ao grupo exposto, que realizaram TC de tórax por alguma outra razão, sendo este exame considerado sem anormalidades. Esses indivíduos foram convidados para a realização dos TFP.

Figura 1 - Fluxograma do estudo



## 4.2 Critérios de inclusão e exclusão

### Critérios de Inclusão

- a) Pacientes com idade  $\geq 18$  anos e com diagnóstico de infecção pulmonar por MNT, segundo parâmetros estabelecidos pela ATS;
- b) Confirmação microbiológica obtida por meio dos seguintes critérios:
  - Três culturas positivas com baciloscopias negativas ou duas culturas positivas e uma baciloscopia positiva do material de escarro;
  - Uma baciloscopia positiva e cultura positiva ou apenas uma cultura positiva em material de lavado brônquico;
- c) Uma cultura positiva e/ou um exame anatomopatológico apresentando formação de granuloma inflamatório com ou sem baciloscopia positiva em biopsia pulmonar.

### Critérios de exclusão

- a) Incapacidade de realizar a TC de tórax;
- b) Incapacidade de realizar os TFP;
- c) Indivíduos com infecção pulmonar nas últimas 3 semanas;
- d) Indivíduos com co-infecção pulmonar por fungos;
- e) Indivíduos com sorologia positiva para o HIV;
- f) Não assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).

## 5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

### 5.1 Espirometria

A espirometria é o estudo da função pulmonar de maior disponibilidade, sendo, portanto, de grande utilidade para o acompanhamento de uma série de doenças pulmonares. É um exame que fornece informações valiosas por meio das medidas de fluxo e volume gerados em ciclos respiratórios basais e forçados, sendo os mais rotineiramente utilizados o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e a capacidade vital forçada (CVF). Exige tanto compreensão quanto colaboração do paciente, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas aplicadas por profissionais capacitados para a obtenção de resultados confiáveis. Os valores obtidos foram comparados a outros previstos para a população avaliada (KNUDSON, 1983; CRAPO et al., 1981). Neste trabalho, utilizamos as equações de referência para espirometria de Pereira et al. (PEREIRA et al., 2007). Todos os exames seguiram a padronização da ATS (MILLER et al., 2005).

O equipamento utilizado para realização de todos os TFP foi o HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE.

### 5.2 Pletismografia de corpo inteiro

O pletismógrafo de corpo inteiro é um aparelho composto de um sistema computadorizado, acoplado a uma cabine hermeticamente fechada e que possui sensores que captam variações de pressão internas com grande sensibilidade. Estas variam de acordo com as mudanças no volume do tórax. As variações de pressão refletem as oscilações de volume pulmonar (PEREIRA & MOREIRA, 2002). Durante os exames, os pacientes permanecerão em posição sentada dentro da caixa calibrada.

A pletismografia de corpo inteiro é uma técnica que permite a medida dos volumes pulmonares estáticos e fornece dados como a capacidade pulmonar total (CPT), o volume residual (VR), a resistência de vias aéreas ( $R_{va}$ ) e a condutância específica de vias aéreas ( $SG_{va}$ ).

Foram realizadas pelo menos três manobras de esforços respiratórios rápidos e superficiais (*panting*). O procedimento foi previamente explicado e demonstrado ao participante (PEREIRA & MOREIRA, 2002). Neste estudo, foram utilizadas as equações de Neder et al. para o cálculo dos volumes pulmonares estáticos (NEDER et al., 1999).

O equipamento utilizado para realização deste exame foi o HD CPL (nSpire Health Inc., Longmont, CO, USA), do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE.

## 6 ANÁLISE RADIOLÓGICA E DENSITOVOLUMÉTRICA DO PULMÃO POR MEIO DAS IMAGENS DE TC

### 6.1 Aquisição de imagens

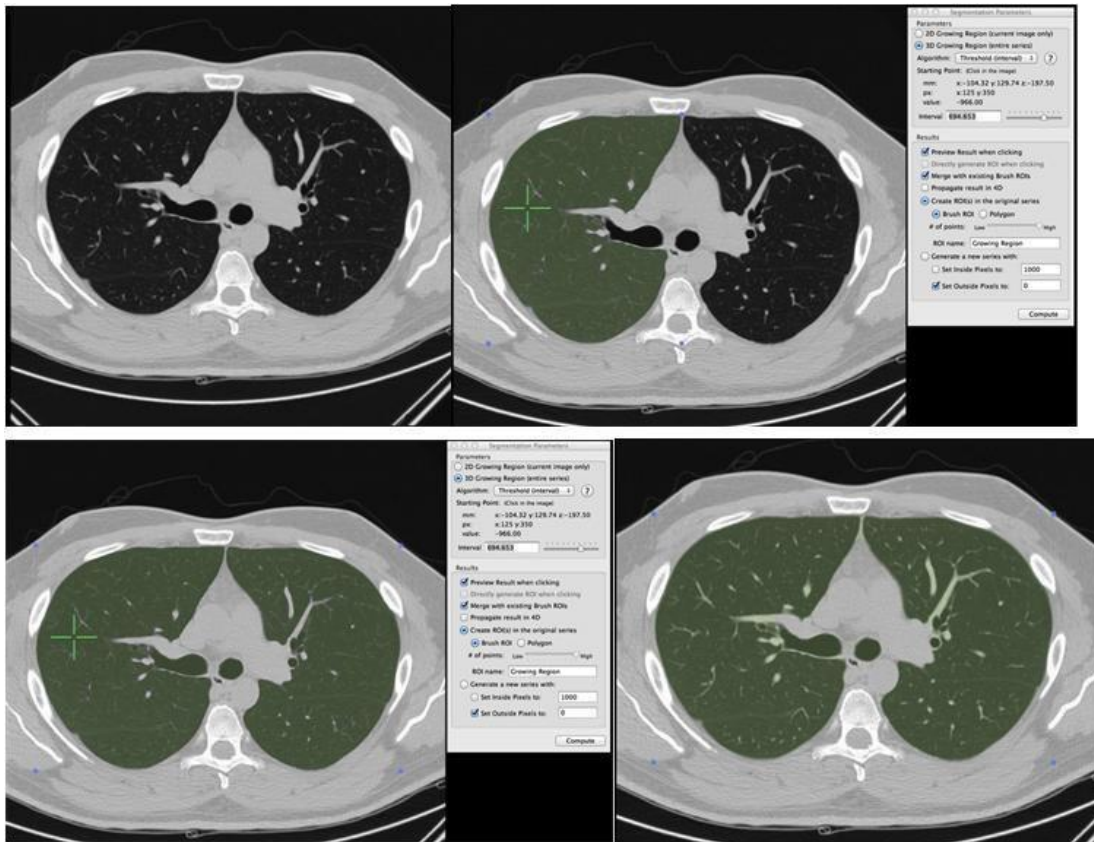
Após a realização dos TFP, os pacientes foram encaminhados para o serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ para a realização de TC do tórax, com o objetivo de avaliar a arquitetura pulmonar e identificar os padrões de acometimento do parênquima pulmonar pelas MNT, além de excluir outras doenças associadas. O exame foi realizado em um tomógrafo *multislice* de 64 canais (Brilliance 40, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, EUA), que realizou as aquisições volumétricas e posteriores reconstruções multiplanares. As aquisições de imagem foram obtidas no plano axial, com os pacientes em decúbito dorsal, utilizando-se como parâmetros técnicos: 120 kV e 140 mA (que pode sofrer variação de acordo com o perfil biométrico do paciente), espessura de corte de 2mm e distância entre os cortes de 1mm, com técnica de inspiração e expiração forçadas. Após a aquisição das imagens, foi realizada a reconstrução de alta resolução, com matriz de 512 x 512, utilizando-se algoritmo de alta frequência, largura de janela de 1200 UH e nível médio de centro de -800 UH. Não houve utilização de meio de contraste iodado.

### 6.2 Densitovolumetria de vias aéreas

As imagens foram encaminhadas para o Laboratório de Engenharia Pulmonar (COPPE/UFRJ) e Laboratório de Fisiologia da Respiração (IBCCF/UFRJ), para a avaliação da densitovolumetria pulmonar, que tem início na segmentação do parênquima pulmonar, realizado no programa Osirix (OsiriX 64-bits, Pixmeo Sarl, Geneva, Suíça).

A primeira etapa executada para a análise morfológica de imagens pulmonares oriundas da TC consistiu na correta seleção do parênquima pulmonar e de regiões com alterações específicas, com a respectiva exclusão da parede torácica, coração e grandes vasos (Figura 2).

Figura 2 - Sequência de procedimentos para segmentação do parênquima pulmonar em imagens de tomografia computadorizada



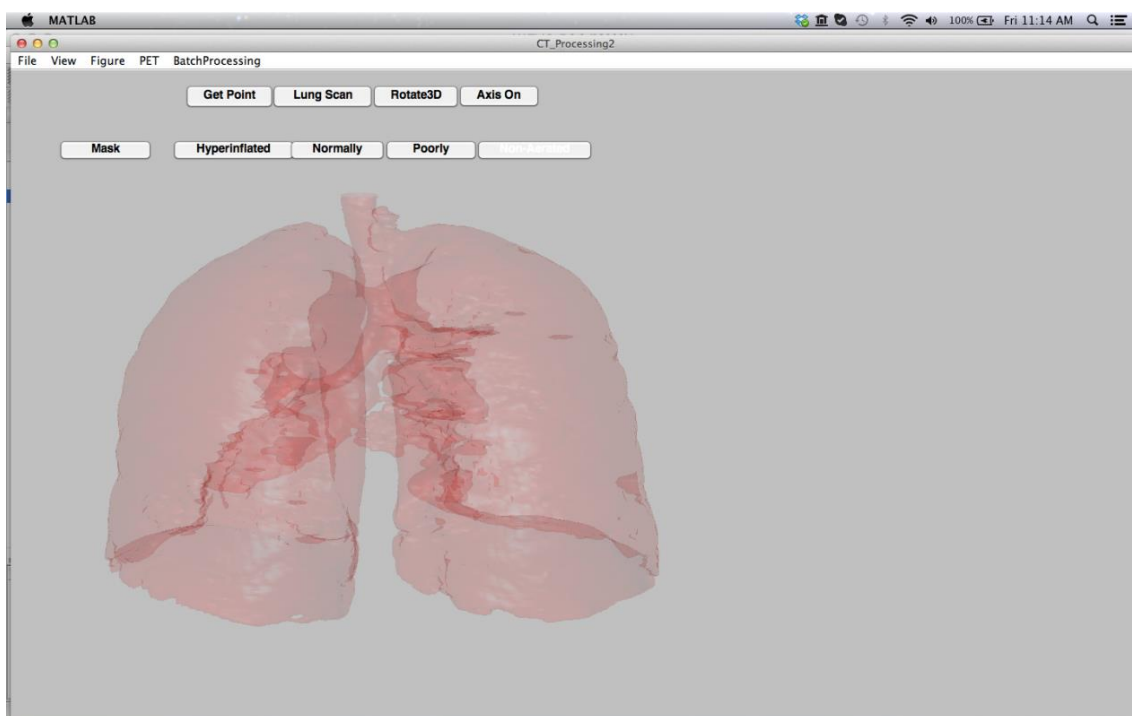
Legenda: Segmentação do parênquima pulmonar realizada no programa Osirix. Seleção do parênquima pulmonar e regiões alteradas específicas, com a respectiva exclusão da parede torácica, grandes vasos e coração. Imagem superior à esquerda mostra um corte transversal do tórax em janela de parênquima pulmonar; Imagem superior à direita mostra o primeiro passo da segmentação com a expansão do ponto marcado pela cruz em verde e definição de um intervalo de densidades que varia em torno de 680 UH. Imagem inferior à esquerda mostra a segmentação da totalidade do parênquima pulmonar. A imagem inferior direita mostra a inclusão de pequenas regiões excluídas na primeira segmentação.

Este processo nem sempre é trivial e, muitas vezes, envolve algoritmos semiautomáticos com uma heurística que se adequa a cada caso. Após a importação das imagens em formato DICOM, utilizamos inicialmente um algoritmo de segmentação baseado na expansão de um ponto, manualmente posicionado no parênquima pulmonar, cujo limite de expansão é definido por um intervalo (manualmente ajustado em cada imagem) mensurado em Unidades Hounsfield (UH, *Region Growing Algorithm*). O recurso de expansão em 3D permitiu selecionar o parênquima do corte em questão, assim como os demais parênquimas dos outros cortes adjacentes. Em seguida, a região de interesse (ROI) foi aperfeiçoada pela inclusão de outras pequenas regiões (incluindo objetos com diâmetro definido em cada imagem) que, porventura, não foram isoladas na primeira segmentação. Com isto, obtemos

uma ROI que englobava também pequenos vasos e vias aéreas. Todo este processo inicial de segmentação foi realizado no programa Osirix (OsiriX 64-bits, Pixmeo Sarl, Geneva, Switzerland).

Após a segmentação, as informações da ROI foram exportadas para outro equipamento, juntamente com as imagens DICOM originais e um arquivo DICOMDir. A exportação permitiu a consequente criação de uma matriz 3D em formato HDR (*High Dynamic Range*). As imagens eram abertas, de acordo com as instruções do arquivo DICOMDir em um programa (*CT-Processing*) escrito em Matlab (MathWorks, Natick, MA, EUA), e, em seguida, transformadas em uma matriz 3D. A matriz da ROI era importada e convertida em variável lógica de tal forma que os pixels dentro da ROI valiam 1 e, fora dela, valiam 0. Desta maneira, por meio de uma máscara binária da ROI, o parênquima pulmonar foi selecionado pela multiplicação das imagens DICOM. Em seguida, uma malha triangular foi criada levando-se em conta a máscara binária e a obtenção da reconstrução em 3D da estrutura de interesse (3D – ROI) (Figura 3).

Figura 3 - Reconstruções pulmonares em 3D



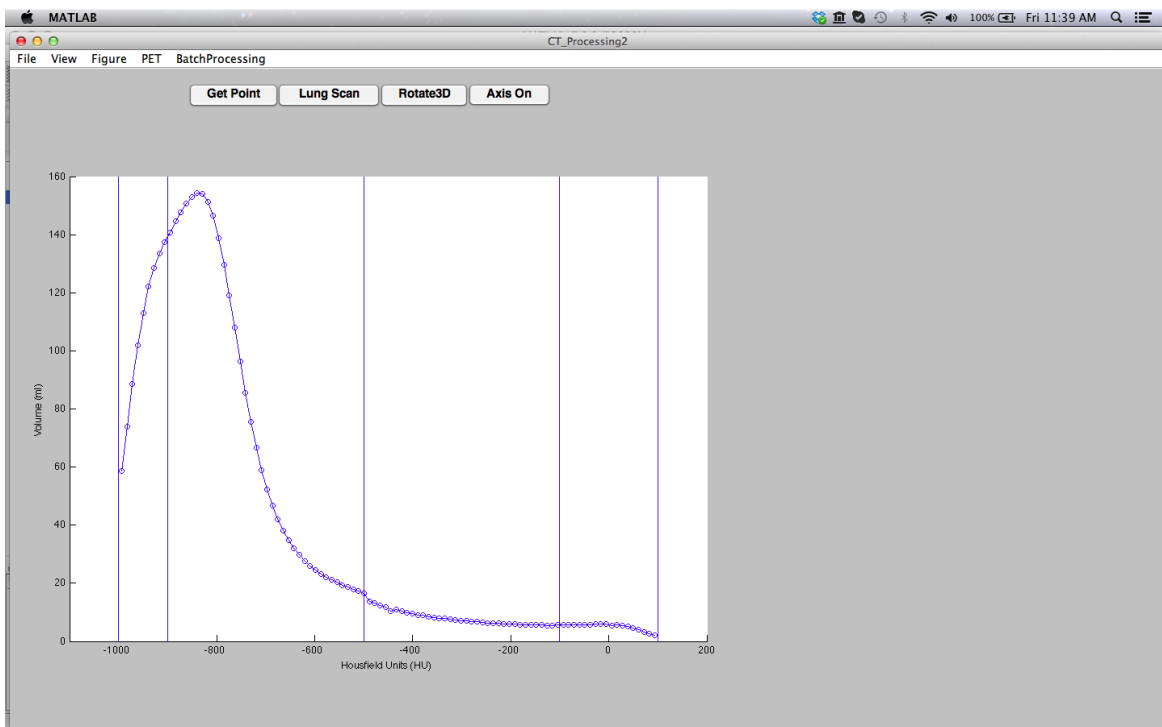
Legenda: Imagem em 3D do pulmão reconstruída a partir da matriz binária da ROI importada.

A análise da distribuição da densidade dos voxels representa uma ferramenta importante para o estudo da própria distribuição da aeração num corte de TC. O histograma



da distribuição dos *voxels* é normalmente dividido em 11 compartimentos, entre -1000 e +100 UH. O número de *voxels* em cada compartimento é representado como uma fração do número de *voxels* contidos na região de interesse. Neste trabalho, os *voxels* cujas densidades variaram entre -1000 e -901 UH representaram áreas hiperinsufladas (neste caso, a relação gás/tecido é maior que 90%). As regiões normalmente aeradas foram representadas por *voxels* com valores entre -900 e -501 UH; as regiões pobremente aeradas (equivalentes ao padrão de opacidade em vidro fosco) tiveram valores entre -500 e -101 UH, e as regiões não aeradas (equivalentes ao padrão de consolidação) tiveram medidas entre -100 e +100 UH (Figura 4).

Figura 4 - Histograma da frequência de ocorrência dos *voxels*



Legenda: Esta curva foi obtida a partir da mensuração das densidades da imagem obtida em pausa expiratória apresentada na Figura 3 de um dos pacientes do presente estudo.

Estes valores foram determinados de acordo com classificações previamente propostas (VIEIRA et al., 1998; CARVALHO et al., 2007). O volume de cada compartimento pulmonar foi então determinado por meio do cálculo do volume pulmonar total e do volume de gás intrapulmonar de ambos os pulmões, em inspiração e expiração máximas.

O volume total do pulmão (VTP), assim como o volume total de ar (VTA) e a massa total do pulmão (MTP) puderam ser facilmente computados de acordo com as Equações 1, 2 e 3, apresentadas a seguir:

$$TLV = \sum_i^z SliceArea(i) \cdot voxel \cdot \frac{SliceThickness}{DistanceBetweenSlices}$$

Equação 1

Onde  $SliceArea(i)$  corresponde à área do corte 'i' multiplicada pelo volume de cada pixel ( $voxel$ ) e o quociente entre  $SliceThickness$  e a  $DistanceBetweenSlices$  representa a espessura real do corte, levando em conta a área de sobreposição.

$$Tair = \sum_i^z \frac{-HU}{-1000} \cdot voxel \cdot \frac{SliceThickness}{DistanceBetweenSlices}$$

Equação 2

Onde -HU é a radiopacidade em unidades Hounsfield de cada  $pixel$ .

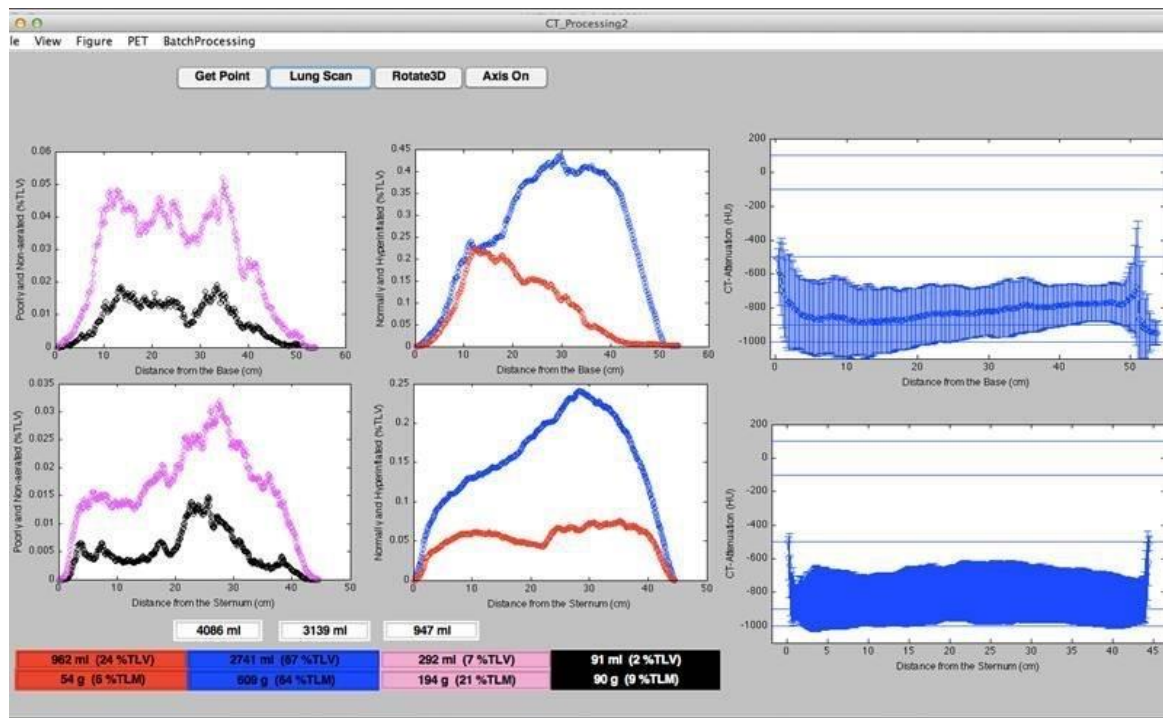
$$Ttiss = TLV - Tair$$

Equação 3

Com isto, foi possível calcular também o volume e a massa de cada compartimento, tanto em mililitros quanto normalizado pelo VTP ou MTP, conforme podemos observar na (Figura 5).

Adicionalmente, pudemos observar os histogramas volumétricos dos compartimentos (Figura 5, painéis da esquerda e do meio) e de todo o pulmão (Figura 5, painéis da direita) no sentido basal-apical (Figura 5, painéis superiores) e ventro-dorsal (Figura 5, painéis inferiores).

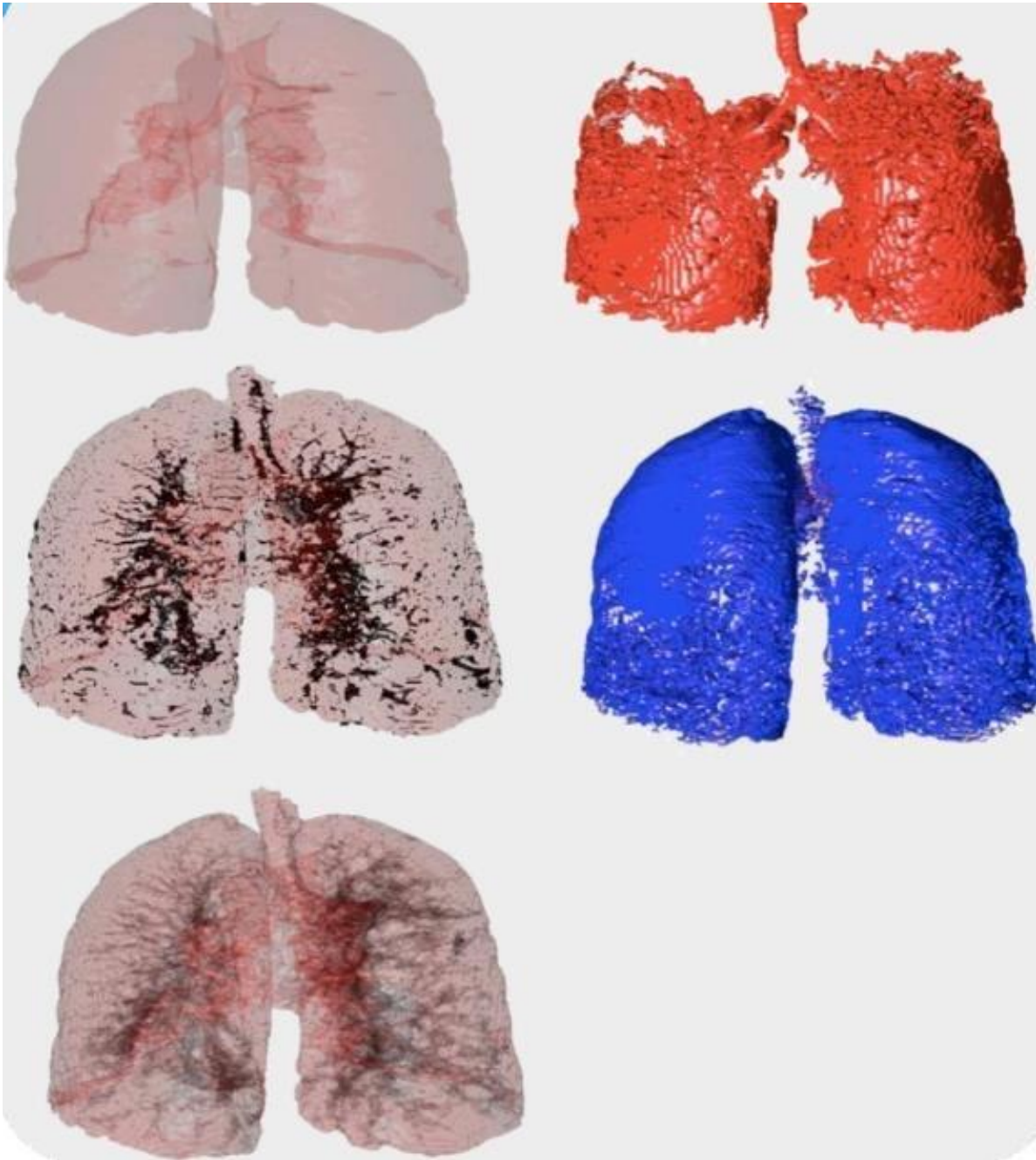
Figura 5 - Análise volumétrica do pulmão



Legenda: Pode-se observar o volume total do pulmão (4086 ml), o volume de ar (3139 ml) e de tecido (947 ml), assim como os volumes de ar e a fração de ar em relação ao volume pulmonar total de cada compartimento: 946 ml e 24% do VTP para o compartimento hiperinsuflado; 2741 ml e 67% para o compartimento normalmente aerado; 292 ml e 7% para compartimento pobremente aerado; e 91 ml e 2% para o compartimento não aerado. Nos histogramas dos painéis à esquerda e no centro, as cores correspondem à cada compartimento. Nos painéis à direita, observamos os histogramas para todo o pulmão.

Assim, foi feita a análise do grau de restrição ao fluxo aéreo, por meio da diferença entre os volumes inspiratórios e expiratórios (tanto globais quanto regionais) para determinação das áreas de maior aprisionamento aéreo, sendo possível visualizar em 3D a distribuição e localização de cada compartimento pulmonar (Figura 6) para as porções hiperinsufladas, com aeração normal, aeração reduzida e não-aeração.

Figura 6 - Representação em 3D (visão pósterio-anterior) do parênquima pulmonar



Legenda: Em vermelho, áreas hiperinsufladas; em azul, áreas normalmente aeradas; em cinza claro, áreas pobremente aeradas; e em preto, áreas não aeradas.

Com base nas medidas de VTP e MPT, foram calculadas as relações da massa cumulativa em 3% (M3), 15% (M15), 85% (M85) e 97% (M97) do VPT. Adicionalmente, nós também calculamos o complemento, que é representado pela MPT (100%) menos a massa de 15% (C85) ou 3% (C97) do VPT.

Concomitantemente, foram analisadas outras TC de tórax por indicações clínicas diversas no Serviço de Radiologia e Diagnostico por Imagem do HUPE e os pacientes que não apresentassem alterações neste exame foram convidados a realizar os TFP e, dessa forma, foram incluídos no grupo controle. Os indivíduos desse grupo que tinham relato de doença pleuropulmonar prévia foram excluídos do estudo.

## **7 ORDEM PARA REALIZAÇÃO DOS EXAMES**

Os testes foram realizados nos Serviços de Pneumologia (Setor de Provas de Função Pulmonar) e Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE. Sempre com a presença de um médico para supervisionar a execução de todos os exames, os quais foram realizados na seguinte sequência: primeiro os pacientes eram submetidos aos TFPs - espirometria, pletismografia de corpo inteiro, e, posteriormente, às tomografias computadorizadas. O intervalo entre todos os exames foi de, no máximo, 1 mês.

## 8 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado por meio do software MedCalc versão 8.2 (Medcalc Software, Mariakerke, Bélgica). Considerando que o desfecho principal foi a associação entre a densitovolumetria pulmonar e os TFP em pacientes com infecção pulmonar por MNT, estimou-se que uma amostra mínima de 30 pacientes seria necessária para observar uma correlação mínima de 0,30 (fraca ou superior) com um nível de significância de 5% e poder do teste de 80%.

A comparação das variáveis clínicas, TFP e densitovolumetria por TC entre os pacientes com MNT e os sujeitos controles foi avaliada pelo teste *t* de Student para amostras independentes para dados numéricos e pelo teste exato de Fisher para dados categóricos. O coeficiente de correlação de Pearson (*r*) foi calculado para investigar as associações entre as variáveis da densitovolumetria por TC e os parâmetros dos TFP. A análise dos dados foi realizada utilizando o software SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA). O nível de significância estatística foi estabelecido em  $p < 0.05$ .

## 9 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes foram previamente informados da pesquisa e consentiram na realização do trabalho por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo I), que foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCFF. O TCLE informa o tipo de pesquisa, seus objetivos e esclarece que a participação do sujeito é voluntária, não prevê qualquer ressarcimento e que tanto sua participação quanto a não concordância em participar do estudo não acarretará prejuízo de qualquer tipo. Nele, também se estabelece um compromisso com a privacidade de cada um e a utilização confidencial e sigilosa dos dados colhidos.

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF (CEP-HUCFF), sob o número CAAE: 59459216.1.1001.5257(Apêndice I). Não houve conflitos de interesse por parte do autor na realização deste trabalho.



## 10 BIOSSEGURANÇA

Para o controle de infecção durante a realização dos testes de função pulmonar os equipamentos utilizados, como as peças bucais, as tubulações e as válvulas, que entram em contato com a mucosa oral e os gases expirados pelo paciente, foram limpos e esterelizados ou descartados e substituídos após a realização dos testes.

A desinfecção podia ser feita pela imersão do material por 30 minutos em um desinfetante de alto nível, tal como glutaraldeído a 2% ou formaldeído a 8%. Nos sistemas fechados os tubos corrugados foram trocados ou descontaminados entre cada paciente. Em sistemas abertos, em que apenas se expira no equipamento, somente foi necessária a troca do tubete, se fossem testados, exclusivamente, indivíduos imunocompetentes. Nos espirômetros de volume, a “lavagem” com ar ambiente foi feita entre os pacientes, por pelo menos 5 vezes, na faixa inteira de volume, para facilitar a depuração de aerossóis. Nos espirômetros de campânula a água foi trocada semanalmente. A campânula e o corpo do espirômetro foram lavados e desinfetados a cada 1-2 meses. Pneumotacógrafos foram desmontados e lavados ao final de cada dia de uso.

Medidas básicas de higiene foram seguidas, como a lavagem das mãos antes e após o teste de cada paciente, bem como a utilização de luvas descartáveis durante a manipulação das peças bucais e para a limpeza do equipamento exposto a saliva e escarro.

## 11 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O primeiro estudo envolveu 19 pacientes com infecção pulmonar por MNT, submetidos à análise subjetiva da TC de tórax e demonstrou as principais alterações encontradas nos exames de imagem, que foram: distorção arquitetural em 17 pacientes (89,5%) (Figura 7), opacidades reticulares em 16 (84,2%) (Figura 7), bronquiectasias em 16 (84,2%) (Figuras 8 e 9), cavidades em 14 (73,7%) (Figuras 10 e 11) e nódulos centrolobulares em 13 (68,4%) (Figuras 8 e 9). Outras alterações foram pequenas consolidações ( $\leq 3$  cm) em 10 casos (52,6%) (Figura 12), atelectasias em 9 (47,4%) (Figura 8), grandes consolidações ( $> 3$  cm) em 9 (47,4%) (Figura 11), bolhas subpleurais em 6 (31,6%), enfisema em 6 (31,6%) (Figura 12) e linfonodomegalias em 1 caso (5,3%).

Houve predomínio de cavidades e do padrão de acometimento de pequenas e grandes vias aéreas. A doença de vias aéreas foi caracterizada por bronquiectasias e bronquiolites que se manifestaram como nódulos centrolobulares. Houve predominância das bronquiectasias nos lobos superiores em 10 casos (52,6%), entretanto também foram observadas nos lobos inferiores em 6 casos (31,6%) e no lobo médio/língua em 3 casos (15,8%). Quanto ao padrão nodular, um paciente (5,3%) apresentou nódulos calcificados e os demais (94,7%) apresentaram nódulos centrolobulares por preenchimento de bronquíolos (bronquiolites infecciosas). Em relação às cavidades, 12 pacientes (85,7%) apresentaram estas lesões nos lobos superiores e apenas 2 pacientes (14,3%) as apresentaram nos lobos inferiores. Não foram identificadas cavidades no lobo médio ou na língua.

Figura 7 - Perda de volume do pulmão esquerdo, com distorção arquitetural e opacidades reticulares



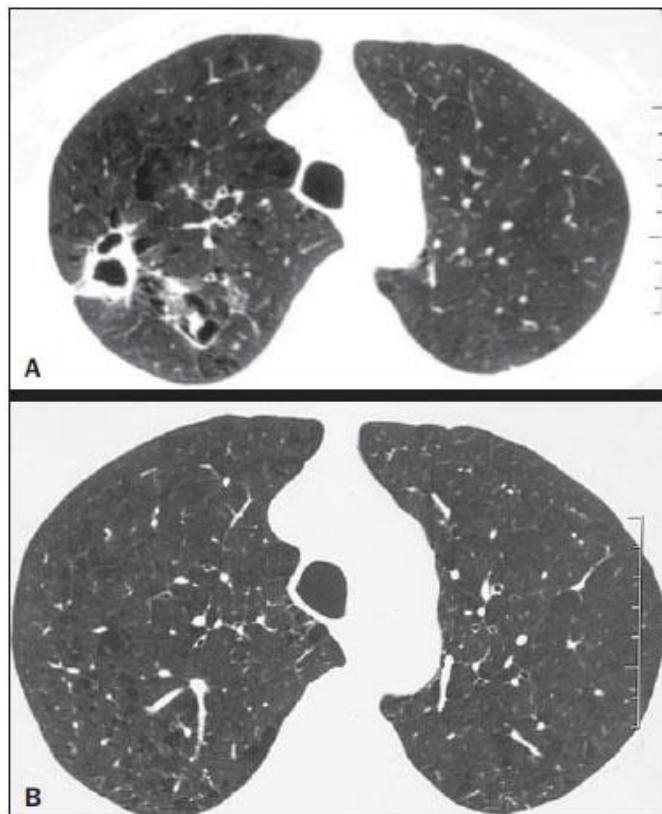
Figura 8 - Bronquiectasias e nódulos nos lobos médio, inferior direito e língula. No lobo médio, notar também atelectasia e distorção arquitetural por destruição do parênquima pulmonar



Figura 9 - Áreas de atenuação em mosaico e opacidades do tipo árvore em brotamento



Figura 10 - Achados tomográficos antes e após o tratamento clínico



Legenda. Cavidade no lobo superior direito associada a sinais de enfisema centrolobular (A) e após o tratamento bem sucedido, com desaparecimento da cavidade (B)

Figura 11 - Consolidação e cavidade no pulmão esquerdo

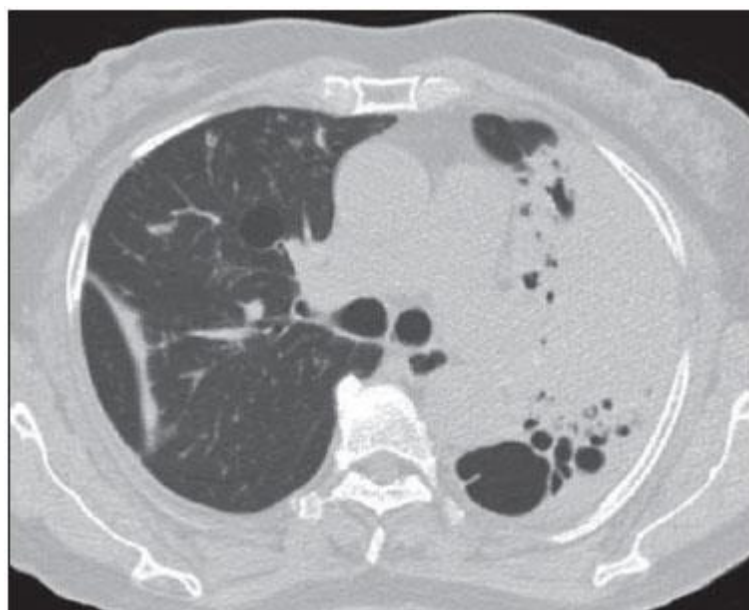
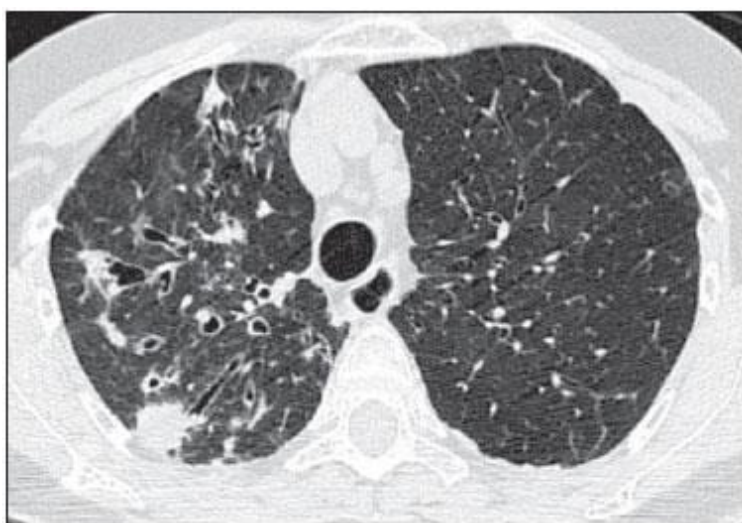


Figura 12 - Consolidações subsegmentares e bronquiectasias



Neste estudo, observamos as principais alterações encontradas nos exames de TC de pacientes com infecção pulmonar por MNT. É sabido que a literatura descreve dois padrões principais de acometimento pelas MNTBs: cavidades nos lobos superiores (semelhante à tuberculose) e bronquiectasias/bronquiolites (RUBIN et al, 1997; ZVETINA et al, 1984; WICKREMASINGHE et al, 2005 KASTHOORI et al 2008 e HARTMANN et al 2007). Nossa casuística mostra uma frequência semelhante dos dois tipos de comprometimento, diferentemente do estudo de Takahashi et al (2012), os quais, numa amostra de 29 pacientes

com infecção por *M. kansasii* avaliados pela TC, identificaram lesões cavitárias em 83% dos casos e bronquiectasias em apenas 27,6% dos casos. É possível que as diferentes frequências de comorbidades e taxas de prevalência da tuberculose entre as populações dos dois estudos expliquem, ao menos em parte, as discrepâncias nos resultados (MOGAMI et al., 2016).

A alta frequência de distorção arquitetural vista nos exames de TC no presente estudo pode ser decorrente da própria MNT ou secundária a outras comorbidades que podem provocar fibrose, como a tuberculose. A TC pode identificar modificações arquiteturais que, no exame radiológico convencional, se confundem com bronquiectasias e áreas de fibrose. Ademais, a TC demonstra com nitidez as características importantes das cavidades, como os contornos, a espessura da parede e o seu conteúdo. Neste estudo, assim como descrito por outros investigadores (REICH et al, 1992), houve predomínio maciço (85,7%) das lesões cavitárias nos lobos superiores em relação aos inferiores.

Por meio da TC, constatamos um percentual elevado de pacientes com grandes consolidações (47,4%) e com pequenas consolidações (52,6%). As grandes consolidações foram definidas como tendo tamanho acima de 3 cm e representam, possivelmente, lesões que confluíram e se estenderam para regiões mais extensas do parênquima pulmonar.

De modo semelhante ao estudo de Takahashi et al (2012), o presente trabalho observou baixa incidência de linfonomegalias e lesões pleurais. Em nosso meio, em que a incidência de tuberculose é muito alta, esta é uma informação importante. Isto se deve ao fato de que o encontro de acometimento pleural ou aumento de volume de linfonodos torna menos provável o diagnóstico de MNT, e na suspeita concomitante de tuberculose, é mais plausível esta segunda condição, a de associação dessas duas doenças.

Apesar de a doença pulmonar obstrutiva crônica ser um fator predisponente à infecção por MNT, observou-se baixa prevalência de lesões enfisematosas (31,6%) e bolhas subpleurais (31,6%) na TC. Song et al (2008). Também atribuíram a baixa prevalência de bolhas (11%) e enfisema (32%) a uma casuística de pacientes com infecção pulmonar por *M. avium-intracellulare*.

Resumidamente, este primeiro estudo mostrou que no grupo de 19 pacientes com infecção pulmonar pelo *M. kansasii* houve predomínio de cavidades e do padrão de acometimento de pequenas e grandes vias aéreas (caracterizado por bronquiectasias e alterações por preenchimento de bronquíolos).

O segundo estudo avaliou 42 pacientes com infecção pulmonar por MNT e um grupo controle de 27 indivíduos pareados por sexo, idade e índice de massa corporal. Neste estudo, utilizaram-se como critérios de exclusão adicionais ao primeiro estudo os pacientes com

relato de tuberculose pleuropulmonar e aqueles com relato de tabagismo com carga tabágica maior do que 10 maços-ano. Assim, do grupo de pacientes com infecção pulmonar por MNT, 11 pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos: história de tuberculose pleuropulmonar (n = 6); sorologia positiva para HIV (n = 3); coinfeção com outros patógenos, incluindo doença fúngica invasiva ou pseudomonas (n = 3); história prévia de tabagismo há mais de 10 maços-ano (n = 2); incapacidade de realizar TFP (n = 2); e relato atual de tabagismo (n = 1). A amostra avaliada constituiu-se de 31 pacientes, com média de idade de  $57,2 \pm 16,5$  anos. Sete pacientes tinham histórico prévio de tabagismo, com uma carga tabágica  $\leq 10$  maços-ano. Na maioria dos nossos pacientes (58,1%), o *M. kansasii* foi o responsável pela doença pulmonar. As características gerais dos pacientes com infecção pulmonar por MNT e do grupo controle são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características gerais de pacientes com infecção pulmonar por MNT e indivíduos do grupo controle

Variáveis	Grupo MNT	Grupo Controle	P valor
<b>Nº de pacientes</b>	31	27	
<b>Dados demográficos</b>			
Sexo masculino (%)	15 (48,4%)	13 (48,1%)	0,92*
Idade (anos)	$57,2 \pm 16,5$	$52,4 \pm 15,3$	0,12†
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	$23,8 \pm 4,87$	$25,8 \pm 4,72$	0,16†
<b>Espécies de MNT</b>			
<i>M. kansasii</i>	18 (58,1)		
<i>M. avium</i> complex	8 (25,8)		
<i>M. fortuitum</i>	3 (9,68)		
<i>M. gordonae</i>	1 (3,23)		
<i>M. abscessus</i>	1 (3,23)		
<b>Função pulmonar</b>			
CVF (% prevista)	$82,7 \pm 25,3$	$102 \pm 8,12$	<b>0,005</b> †
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	$72,7 \pm 25,4$	$101,2 \pm 8,75$	<b>0,003</b> †
VEFV <sub>1</sub> /VCF (%)	$84,3 \pm 15,2$	$82,1 \pm 5,28$	0,34†
CPT (% prevista)	$90,4 \pm 18,5$	$94,6 \pm 9,11$	0,25†
VR (% previsto)	$119 \pm 45,6$	$75,8 \pm 23,2$	<b>0,001</b> †
VR/CPT (%)	$37,5 \pm 12,4$	$25,7 \pm 8,90$	<b>0,02</b> †
Rva (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$6,53 \pm 3,77$	$2,31 \pm 2,13$	<b>&lt; 0,001</b> †

Legenda: MNT, micobactérias não tuberculosas; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; CVF, capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CPT, capacidade pulmonar total; VR, volume residual; Rva: resistência de vias aéreas. \*Fisher test. †Student *t* test.

Semelhante aos estudos brasileiros de Mello et al (2013) e Mogami et al (2016), observamos que *M. kansasii* foi a MNT mais frequente em nossa amostra. Entretanto, é preciso ressaltar a alta variabilidade geográfica de *M. kansasii*, que possui alta prevalência na Europa Ocidental e menor prevalência em países como Estados Unidos e Austrália

(PREVOTS et al., 2010; MOORE et al., 2010). Nesse estudo, pacientes com histórico prévio de tuberculose pleuropulmonar – que tem uma alta taxa de incidência no Brasil – foram excluídos (DE MELLO et al., 2013). Isso é importante, uma vez que uma história anterior de tuberculose pleuropulmonar pode afetar negativamente os achados radiológicos e funcionais.

Funcionalmente, em relação ao grupo controle, os pacientes com infecção pulmonar por MNT, mostraram menores valores de capacidade vital forçada (CVF,  $82,7 \pm 25,3$  vs.  $102 \pm 8,12$  % previsto,  $p=0,005$ ) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>,  $72,7 \pm 25,4$  vs.  $101,2 \pm 8,75$  % previsto,  $p=0,003$ ) e maiores valores de volume residual (VR,  $119 \pm 45,6$  vs.  $75,8 \pm 23,2$  % previsto,  $p=0,001$ ), VR/capacidade pulmonar total (VR/CPT,  $37,5 \pm 12,4$  vs.  $25,7 \pm 8,90$  %,  $p=0,02$ ), e resistência de vias aéreas (Rva) ( $6,53 \pm 3,77$  vs.  $2,31 \pm 2,13$  cmH<sub>2</sub>O/L/s,  $p<0,001$ ).

Nos exames de TC, todos os pacientes mostraram sinais característicos de doença pulmonar em pelo menos um lobo. As principais alterações encontradas nos exames de TC foram as seguintes: distorção arquitetural (80,6%), opacidades reticulares (77,4%), bronquiectasias (71%), cavidades (64,5%), nódulos centrolobulares (61,3%), atelectasias (51,6%), pequenas consolidações (48,4%), grandes consolidações (32,2%) e bolhas subpleurais e enfisema (25,8%). As bronquiectasias e cavidades predominaram nos lobos superiores em 61,3% dos casos, enquanto as opacidades reticulares e as consolidações mostraram uma distribuição mais heterogênea, com acometimento dos lobos inferiores em 41,9% dos casos. Bolhas subpleurais e enfisema predominaram nos lobos superiores em 90,3% dos casos.

Na infecção pulmonar por MNT, um estudo de imagem é essencial para firmar o diagnóstico e auxiliar o manejo clínico da doença (KIM et al. 2017; ZHENG et al., 2013; GRIFFITH et al., 2007). Como os sintomas de infecção pulmonar por MNT não podem ser diferenciados dos de outras doenças respiratórias e o exame de cultura demora 2-3 semanas para que a maioria das MNT cresça, a infecção pulmonar por MNT é, em geral, inicialmente suspeitada pelos achados radiológicos (KWAK et al., 2016). Em nosso estudo, observamos uma alta frequência de bronquiectasias e cavidades, que pode ser explicada ao menos parte pela maior prevalência de *M. kansasii*. Em linha com nossos achados, vários estudos também relataram bronquiectasias e cavidades, predominantemente em lobos superiores, como achados comuns em pacientes com infecção pulmonar por *M. kansasii*, quer através da radiografia simples ou da TC de tórax (MOGAMI et al. 2016; SHITRIT et al., 2006; MATVEYCHUK et al., 2012). No intuito de elucidar a acurácia e o acordo interobservador para o diagnóstico de infecção pulmonar por MNT com base em achados de TC de tórax,

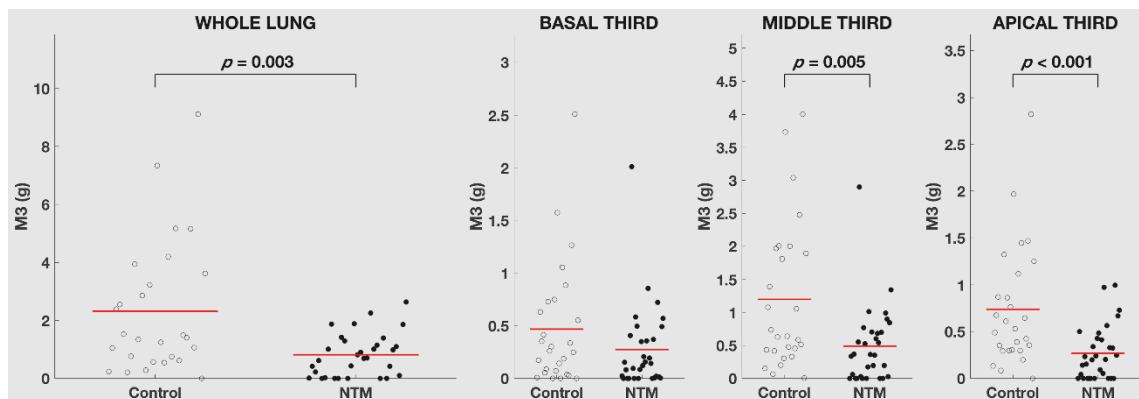


Kwak et al. (2016) mostraram que o padrão de árvore em brotamento, consolidação e atelectasia estão associados aos diagnósticos corretos de infecção pulmonar por MNT, enquanto a presença de derrame pleural leva à falsos diagnósticos. De fato, em nossa população estudada, esses três achados (juntos ou em combinação) também estiveram presentes numa parcela significativa dos exames de TC. Chama também a atenção o fato de que, em nossa amostra, houve uma alta frequência de distorção arquitetural que pode ser explicada pelo próprio acometimento da infecção por MNT com escavações e bronquiectasias que levam a atelectasias do lobo (MOGAMI et al. 2016).

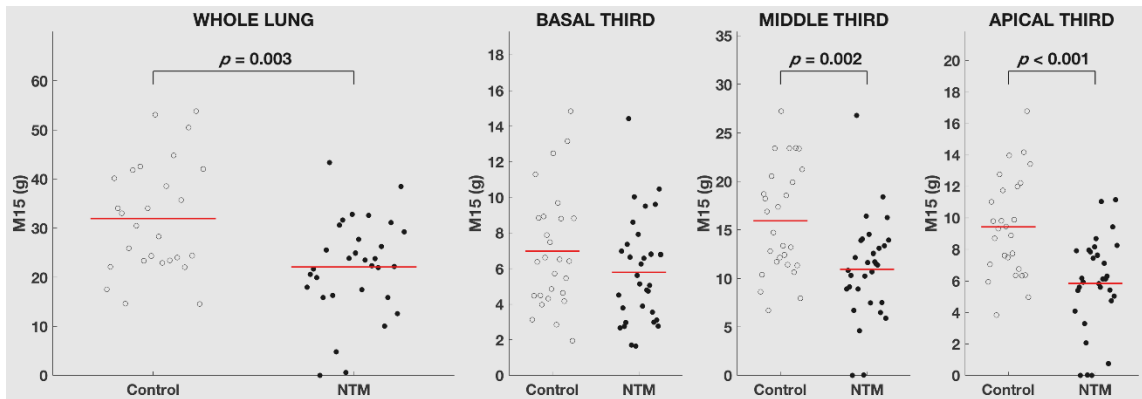
Na densitovolumetria pulmonar por TC, os pacientes com infecção pulmonar por MNT apresentaram menores valores de M3 e M15, em relação aos controles, com maiores diferenças significantes nas medidas dos terços apical e médio (Figura 13) e maiores valores de C85 e C97, apesar das diferenças significantes terem sido observadas apenas nas medidas de terço basal (Figura 14).

Figura 13 - Comparação entre o grupo controle e o grupo de pacientes com infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) nas medidas de massa cumulativa

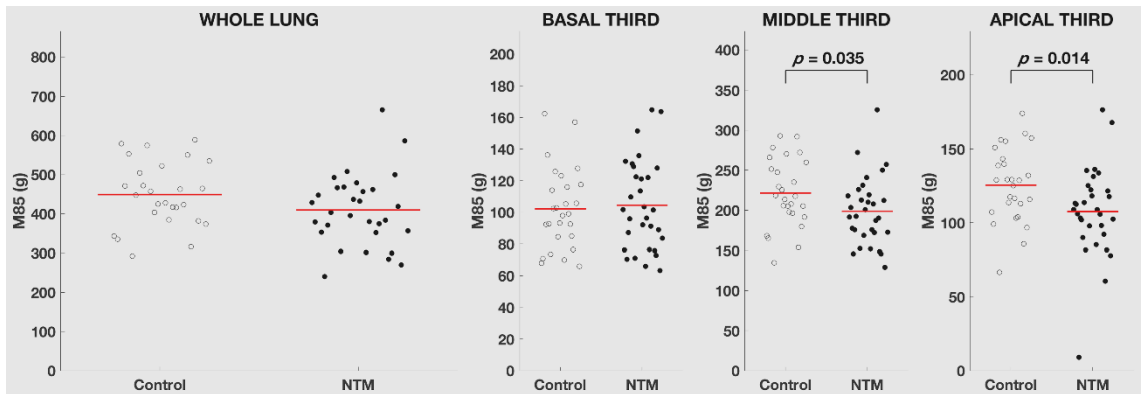
(A)



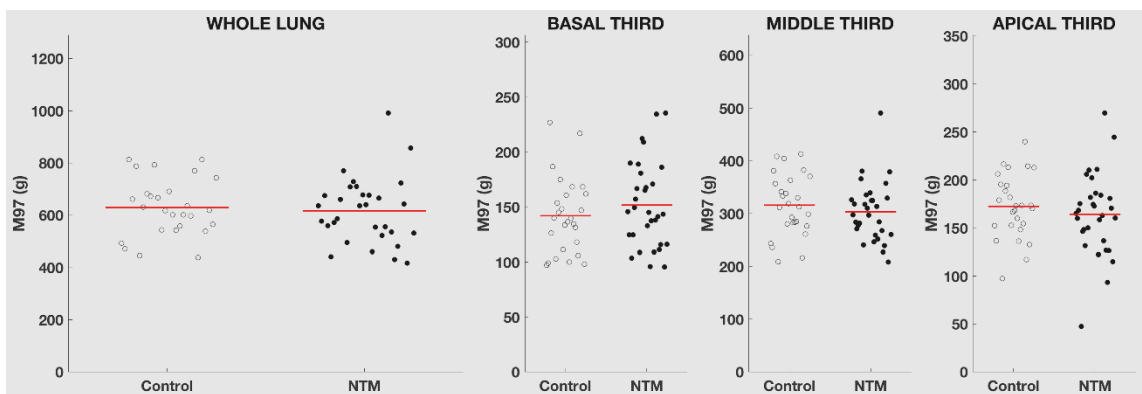
(B)



(C)



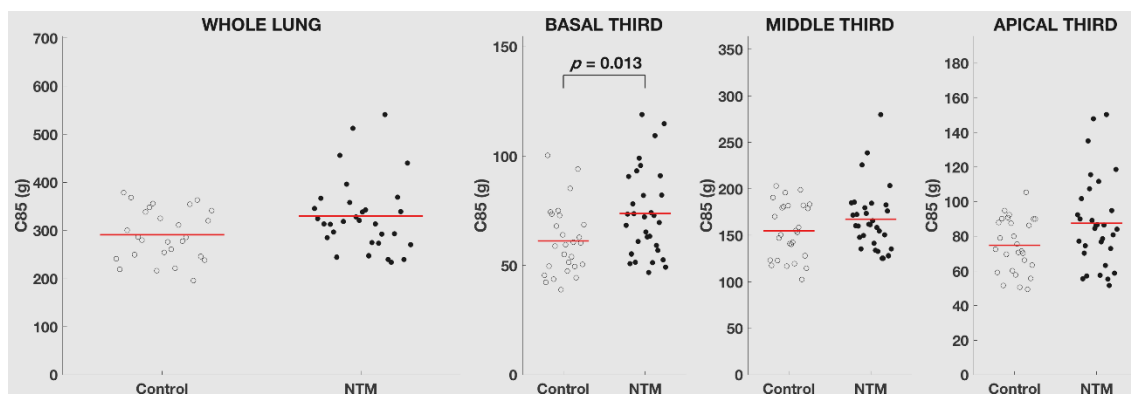
(D)



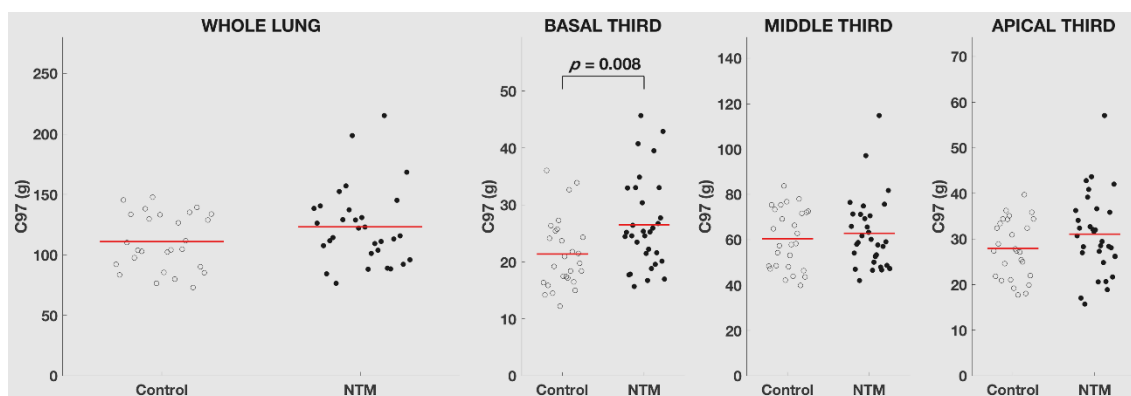
Legenda: Comparação entre o grupo controle e o grupo de pacientes com infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) das medidas de massa cumulativa em 3% (M3) (A), 15% (M15) (B), 85% (M85) (C) e 97% (M97) (D) do volume total do pulmão.

Figura 14 - Comparação entre o grupo controle e o grupo de pacientes com infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) nas medidas de complemento

A)



(B)



Legenda. Comparação entre o grupo controle e o grupo de pacientes com infecção pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) das medidas de complemento, que representam a massa pulmonar total (100%) menos 15% (C85) (A) ou 3% (C97) (B) da massa total do volume pulmonar.

Através da densitovolumetria pulmonar por TC, observamos uma redução da massa pulmonar nos pacientes com infecção pulmonar por MNT em relação aos controles, sendo esta redução mais acentuada nas medidas do terço médio apical e, em menor extensão, nas medidas do terço médio. A redução da massa pulmonar em pacientes com infecção pulmonar por MNT pode ser explicada pela maior destruição do parênquima pulmonar nos dois terços superiores dos pulmões, especialmente por causa da presença de lesões cavitárias e / ou bronquiectásicas (KWAK et al., 2016; CHU et al., 2015). Nossos achados também apontaram que estes pacientes, ao contrário, apresentam um aumento da massa pulmonar no terço basal, o qual foi demonstrado pelas medidas de C85 e C97. A maior quantidade de massa nas bases pulmonares no grupo MNT pode ser justificada pela presença de achados compatíveis com

fibrose (opacidades reticulares, em particular) e, ainda, pelo maior preenchimento dos espaços aéreos por consolidações (que foram frequentemente vistas nos lobos inferiores em nossa amostra). Em adição, a presença de uma relação ventilação-perfusão mais baixa nas bases pulmonares pelo aumento compensatório da circulação pulmonar remanescente nessa área devido ao importante acometimento do parênquima pulmonar nos terços superiores e médios dos pulmões também é uma possível explicação para esses achados (MOTTRAM, 2013). Vale ainda ressaltar que, mais recentemente, tem sido recomendada a realização de um exame de TC de tórax pouco antes de iniciar o tratamento e ao final do tratamento para MNT no intuito de documentar a resposta radiológica e, além do mais, a monitorização radiológica mais frequente pode ser indicada em indivíduos selecionados durante o curso do tratamento para infecção pulmonar por MNT (HAWORTH et al., 2017). Nesse contexto, pensamos que a densitovolumetria pulmonar por TC possa ser uma ferramenta útil no manejo da infecção pulmonar por MNT.

Conforme já esperado, nossos pacientes mostraram importantes alterações fibrosantes nos pulmões que impactaram funcionalmente numa redução dos volumes pulmonares. A CVF correlacionou negativamente com M3 no terço apical ( $r=-0,41$ ;  $p=0,021$ ) e M15 no terço apical ( $r=-0,35$ ;  $p=0,047$ ). A CPT correlacionou negativamente com as medidas do M3 do pulmão total ( $r=-0,67$ ;  $p<0,0001$ ); M3 em terço médio ( $r=-0,59$ ;  $p=0,0003$ ); M3 em terço apical ( $r=-0,71$ ;  $p<0,0001$ ); M15 em pulmão total ( $r=0,65$ ;  $p=0,0002$ ); e M15 em terço apical ( $r=-0,48$ ;  $p=0,005$ ). Houve correlações positivas de VR e Rva com M3 na medida do terço apical ( $r=0,47$ ;  $p=0,007$ ;  $r=0,40$ ;  $p<0,026$ , respectivamente).

Similarmente a esses achados, Park et al (2012) mostraram, em uma coorte prospectiva de pacientes com infecção pulmonar por MNT, um rápido declínio da função pulmonar que foi mais evidente naqueles que não responderam ao tratamento. Entretanto, nós também observamos alterações funcionais compatíveis com redução do fluxo aéreo, com elevação de VR, VR / CPT e Rva, denotando possivelmente o efeito do tabagismo em nossa amostra. Curiosamente, Huang et al (2012) mostraram que, após o controle de fatores de confusão, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e infecção pulmonar por MNT tiveram um declínio maior na função pulmonar do que aqueles sem infecção pulmonar por MNT.

A correlação entre imagem e função pulmonar é um passo importante na avaliação da infecção pulmonar por MT, visto que a resposta terapêutica é quase sempre avaliada utilizando dados clínicos e resultados dos TFP (RAWSON et al., 2016). No presente estudo, observamos correlações negativas entre as medidas de massa pulmonar e os parâmetros de

volume avaliados pelos TFP. Interessantemente, o maior número de correlações, assim como as correlações mais fortes foram aquelas com as medidas da massa no terço apical dos pulmões, o que denota o impacto do dano estrutural dessa região sobre os volumes pulmonares. Além do mais, nós observamos que as medidas funcionais que refletem limitação ao fluxo aéreo (VR e Rva) correlacionaram positivamente com as medidas da massa no terço apical dos pulmões, mostrando o impacto das bolhas pulmonares e das lesões enfisematosas aí localizadas sobre as medidas de função respiratória.

Em estudo recente, Asakura et al. (2017) avaliaram pacientes com MAC através da q-MDTC e observaram que o VPT e o valor médio de TC foram significativamente correlacionados com todos os resultados dos TFP. Nesse mesmo estudo, houve correlação significativa da proporção de infiltração pulmonar com os resultados dos TFP, especialmente CVF ( $r_s = -0,52$ ), VR ( $r_s = -0,51$ ) e CPT ( $r_s = -0,59$ ); o volume de cavidade foi fortemente correlacionado com CVF ( $r_s = -0,78$ ) no grupo de pacientes com cavidade, enquanto a proporção de infiltração pulmonar foi fortemente correlacionada com CVF ( $r_s = -0,53$ ) no grupo de pacientes sem cavidade. Certas espécies de MNT, como *M. kansasii*, são frequentemente consideradas mais virulentas do que outras espécies e, portanto, um maior predomínio de *M. kansasii* em nossa amostra pode justificar, ao menos em parte, as diferenças nos resultados observados nas correlações entre a densitovolumetria e os TFP em relação àqueles observados por Asakura et al. (2017).

Este estudo teve algumas limitações. Em primeiro lugar, foi um estudo de um único centro. Em segundo lugar, nós não realizamos análises de subgrupos de acordo com cada uma das espécies de NTM devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo. Isso é importante porque podem existir diferenças em termos de imagem e função pulmonar entre pacientes com infecção pulmonar por MNT de diferentes espécies. Em terceiro lugar, nós não realizamos um estudo de TC expiratória para envolvimento das vias aéreas e, portanto, a obstrução das pequenas vias aéreas pode ter sido subestimada. Apesar dessas limitações, nós acreditamos a densitovolumetria por TC pode ser uma ferramenta auxiliar no seguimento dos pacientes com infecção pulmonar por MNT. Assim, pode ser importante mais investigações sobre a técnica nessa população, incluindo aí as mudanças longitudinais que ocorrem em resposta ao tratamento.

Resumidamente, nossos resultados desse segundo estudo mostraram que pacientes com infecção pulmonar por MNT apresentam reduções da massa pulmonar, especialmente nas regiões mais apicais dos pulmões. Entretanto, nas regiões mais basais dos pulmões ocorre um ligeiro acúmulo de massa pulmonar. Apesar do dano funcional restritivo com redução dos

volumes pulmonares, há funcionalmente também sinais que denotam limitação ao fluxo aéreo nestes pacientes. Além do mais, há relação entre as medidas de massa pulmonar e os parâmetros de função pulmonar.

## CONCLUSÕES

- a) Em relação aos achados observados no parênquima pulmonar, o presente estudo mostrou que os pacientes com doença pulmonar por MNT mostraram sinais característicos de doença pulmonar em pelo menos um lobo;
- b) As principais alterações encontradas na TC de tórax foram distorção arquitetural, opacidades reticulares, bronquiectasias, cavidades, nódulos centrolobulares, atelectasia, pequenas consolidações, grandes consolidações e enfisema;
- c) Além do mais, observamos uma alta frequência de bronquiectasias e cavidades, que predominaram nos lobos superiores;
- d) Com relação aos TFP, os pacientes com infecção pulmonar por MNT mostraram um dano funcional restritivo, com redução dos volumes pulmonares em relação ao grupo controle, tendo sido notados menores valores de CVF e VEF1;
- e) Nestes pacientes, também foram observadas alterações funcionais compatíveis com redução do fluxo aéreo (dano funcional obstrutivo), com maiores valores de VR, VR/CPT e Rva;
- f) Além disso, também observamos que quanto maior o dano estrutural no parênquima pulmonar, maiores as limitações funcionais dos pulmões nos TFP;
- g) A análise da densitovolumetria pulmonar por TC de tórax mostrou que os pacientes com infecção pulmonar por MNT, em comparação ao grupo controle, apresentaram redução da massa pulmonar nas regiões superiores dos pulmões, com menores valores de massa cumulativa referente a 3% do volume pulmonar total e a 15% do volume pulmonar total, com maiores diferenças significantes nas medidas dos terços apical e terço médio;
- h) Também observamos aumento da massa pulmonar nas regiões basais dos pulmões com maiores valores de massa contida nos 3% e 15% finais do volume pulmonar total, nas medidas de terço basal, fator este que pode estar relacionado às traves de fibrose, bem como a uma possível redução da relação ventilação-perfusão nas bases pulmonares, causada pelo aumento compensatório da circulação pulmonar remanescente nessa área, devido ao importante acometimento do parênquima pulmonar nos terços superiores e médios dos pulmões;
- i) Houve correlação entre os achados da densitovolumetria pulmonar e os parâmetros dos testes de função pulmonar. Observamos nos pacientes com infecção

pulmonar por MNT correlações negativas entre a CVF com as medidas das massas M3 e M15 no terço superior dos pulmões, e entre a CPT e as medidas da massa M3 do volume pulmonar total, terço apical e terço médio e M15 do volume pulmonar total e do terço apical, em relação ao grupo controle;

- j) As correlações mais fortes (correlações negativas) foram aquelas com as medidas de massa no terço superior dos pulmões, o que denota o impacto do dano estrutural dessa região sobre os volumes pulmonares. Isto pode ser explicado pela maior destruição do parênquima pulmonar nos dois terços superiores dos pulmões, especialmente por causa da presença de lesões cavitárias e/ou bronquiectásicas causando, assim, redução dos parâmetros de função pulmonar (CVF e CPT).

### **Considerações Finais**

A correlação entre a imagem e a função pulmonar é um passo importante na avaliação da infecção pulmonar por MNT, visto que a resposta terapêutica é quase sempre avaliada utilizando-se dados clínicos e os resultados dos TFP.

Em nosso estudo, houve uma redução dos volumes pulmonares em relação ao grupo controle, possivelmente associadas às importantes alterações fibrosantes nos pulmões destes pacientes, impactando funcionalmente na redução destes volumes. Também foram observadas alterações funcionais compatíveis com redução do fluxo aéreo, com elevação do VR, VR/CPT e Rva, denotando possivelmente o efeito do tabagismo em nossa amostra.

Espera-se que os resultados apresentados nesta Dissertação possam contribuir para o aprofundamento do entendimento do acometimento pulmonar das MNT.

As alterações morfoestruturais do parênquima pulmonar desses pacientes, que se expressam tanto nos exames de imagem quanto nos TFP, demonstram uma importante redução da massa pulmonar nos campos pulmonares apicais e médios, que pode ser explicada pela presença de lesões cavitárias e/ou bronquiectásicas com consequente destruição do parênquima pulmonar. Foram essas alterações fibrosantes que impactaram funcionalmente na redução dos volumes pulmonares e na redução do fluxo aéreo nesses indivíduos.

Tendo em vista que a resposta terapêutica é quase sempre avaliada utilizando-se dados clínicos e resultados dos TFP, a densitovolumetria pulmonar demonstra ser uma ferramenta útil no manejo dessa população de pacientes, pois quanto maior o dano estrutural, maior é o impacto sobre as medidas de função respiratória.



## REFERÊNCIAS

- Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(8):881–886.
- Asakura T, Yamada Y, Namkoong H, Suzuki S, Nijima Y, Kamata H, et al. Impact of cavity and infiltration on pulmonary function and health-related quality of life in pulmonary Mycobacterium avium complex disease: a 3-dimensional computed tomographic analysis. *Respir Med*. 2017;126:9–16.
- Barreto AMW, Campos CED. Micobactérias “não-tuberculosas” no Brasil. *Bol Pneumol Sanit*. 2000;8(1):23–32.
- Barreto MM, Rodrigues RS. The importance of computed tomography of the chest in cases of suspected infection with nontuberculous mycobacteria (*Mycobacterium kansasii*). *Radiol Bras*. 2016;49(4):v.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual Nacional de Vigilância da Tuberculose e outras Micobactérias. 1. ed. Brasília, 2008.
- Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2013;381 (9877):1551–1560.
- Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. 2016;354 (6313):751–757.
- Camilo GB, Carvalho ARS, Guimarães ARM, Kasuki L, Gadelha MR, Mogami R, et al. Computed tomography airway lumen volumetry in patients with acromegaly: association with growth hormone levels and lung function. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(5):591–599.
- Camilo GB, Carvalho AR, Machado DC, Mogami R, Melo PL, Lopes AJ. CT pulmonary densitovolumetry in patients with acromegaly: a comparison between active disease and controlled disease. *Br J Radiol*. 2015;88 (1054):20150315.
- Cappelluti E, Fraire AE, Schaefer OP. A case of “hot tub lung” due to Mycobacterium avium complex in an immunocompetent host. *Arch Intern Med* 2003;163:845-848.
- Carvalho ARS, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh J, Rodrigues R, et al. Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury. *Critical Care*. 2007;11(4):1–13.
- Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e124–129.

Chimara E, Ferrazoli L, Ueky SY, Martins MC, Durham AM, Arbeit RD, et al. Reliable identification of mycobacterial species by PCR-restriction enzyme analysis (PRA)- hsp65 in a reference laboratory and elaboration of a sequence-based extended algorithm of PARA-hsp65 patterns. *BMC Microbiol.* 2008;20(8):48.

Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al. Pulmonary manifestations of *Mycobacterium intracellulare*. *AJR Am J Roentgenol.* 1979;133:59–66.

Chu HQ, Li B, Zhao L, Huang DD, Zhang ZM, Xu JF, et al. Chest imaging comparison between non-tuberculous and tuberculosis mycobacteria in sputum acid fast bacilli smear-positive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(13):2429–2439.

Costa CJ. *Mycobacterium fortuitum* um novo bacilo ácido resistente patogênico para o homem. *Acta Med.* 1938;1:297–301.

Cowman S, Wilson R, Loebing MR. Opportunistic mycobacterial diseases. *Infection.* 2012;40:346–348.

Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(11):1463–1472.  
de Mello KG, Mello FC, Borga L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:393–399.

dos Santos RP, Scheid KL, Willers DM, et al. Comparative radiological features of disseminated disease due to *Mycobacterium tuberculosis* vs non-tuberculosis mycobacteria among AIDS patients in Brazil. *BMC Infect Dis.* 2008;8:24.

Elicker B, Pereira CA, Webb R, et al. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol.* 2008;34:715–744.

Erasmus JJ, McAdams HP, Farrell MA, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: radiologic manifestations. *Radiographics.* 1999;19:1487–1505.

Euzéby JP. List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the Internet. Disponível em: <<http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>> Acesso em: 15 ago. 2013.

Falkinham JO 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):35–41.

Figueiredo CM. Micobactérias atípicas. In: Silva CIS, D'Ippolito G, Rocha AJ, editores. *Tórax.* Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2010. p. 271–6.

Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous *Mycobacteria*. *Am Coll Chest Phys.* 2008;133:243–251.

- Gómez NA. Micobacterias no tuberculosas: una infección emergente? *Na Pediatr.* 2009;71:185–188.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367–416.
- Hadad DJ, et al. *Micobacterioses: Recomendações para o diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo, 2005.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697–722.
- Hartman TE, Jensen E, Tazelaar HD, et al. CT Findings of granulomatous pneumonitis secondary to *Mycobacterium avium-intracellulare* inhalation: "hot tub lung". *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1050–3.
- Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res.* 2017;4:e000242.
- Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Winthrop KL. Population-based incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. *ANN AM Thorac Soc.* 2015;12(5):642–647
- Henry MT, Inamdar L, O’Riordain D, Schweiger M, Watson JP, Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J.* 2004;23:741–746.
- Horne D, Skerrett S et al. Recent advances in nontuberculous mycobacterial lung infections. *F1000Res.* 2019;8.
- Huang CT, Tsai YJ, Wu HD, Wang JY, Yu CJ, Lee LN, et al. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):539–545.
- Ide S, Nakamura S, Yamamoto Y, Kohno Y, Fukuda Y, Ikeda H, et al. Epidemiology and clinical features of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Nagasaki, Japan. *PLoS One.* 2015;10:e0128304.
- Jeon D. Infection Source and Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Tuberc Respir Dis.* 2019;82(2):94–101.
- Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, Han J, Kim TS, Kwon OJ. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology.* 2004;231(3):880–886.
- Kasthoori JJ, Liam CK, Wastie ML. Lady Windermere syndrome: an inappropriate eponym for an increasingly important condition. *Singapore Med J.* 2008;49:e47-9.

Kim C, Park SH, Oh SY, Kim SS, Jo KW, Shim TS, et al. Comparison of chest CT findings in nontuberculous mycobacterial diseases vs. *Mycobacterium tuberculosis* lung disease in HIV-negative patients with cavities. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174240.

Ko RE, Moon SM, Ahn S, Jhun BW, Jeon K, Kwon OJ, et al. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung diseases in a tertiary referral hospital in Korea between 2001 and 2015. *J Korean Med Sci*. 2018;33(8):e65.

Koh WJ, Lee KS, Kwon OJ, Jeong YJ, Kwak SH, Kim TS. Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. *Radiology*. 2005;235(1):282–288.

Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean J Radiol*. 2002;3(3):145–57.

Kwon YS, Koh WJ. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *J Korean Med Sci*. 2016;31(5):649–659.

Kwak N, Lee CH, Lee HJ, Kang YA, Lee JH, Han SK, et al. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4449–4456.

Lai CC, Tan CK, Chou CH, Hsu HL, Liao CH, Huang YT, et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2008. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):294–296.

Lee SK, Lee EJ, Kim SK, Chang J, Jeong SH, Kang YA. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease in South Korea. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(10):733–738.

Lee BY, Kim S, Hong Y, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. Risk factors for recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(6):2972–2977

Lopes AJ, Mogami R, Camilo GB, Machado DC, Melo PL, Carvalho AR. Relationships between the pulmonary densitometry values obtained by CT and the forced oscillation technique parameters in patients with silicosis. *Br J Radiol*. 2015;88(1049):20150028.

Macedo, R.; Amorim, A.; Pereira, E. Tuberculose multirresistente: detecção directa em amostras respiratórias com o método de genética molecular MTBDRplus®. *Rev Port Pneumol* .2009;15:353–365.

Marca, PGC.; Goldenberg, T.; Mello, FCQ.; Carvalho, ARS. ; Guimaraes, ARM.; Mogami, R ; Lopes, A.J. . Pulmonary densitovolumetry using computed tomography in patients with non-tuberculous mycobacteria: correlation with pulmonary function tests. *Pulmonary Medicine*, v. 2019, p. 5942783, 2019.

Marras, TK, Chedore, P., Ying, AM; Jamieson, J. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997-2003. *Thorax*. 2007;62(8):661–666.

Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, May K, Jamieson FB. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998–2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1889–1891.

Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(1):177–186.

Matveychuk A, Fuks L, Priess R, Hahim I, Shitrit D. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* and other NTM infections. *Respir Med*. 2012;106(10):1472–1477.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. ATS/ERS Task Force. Standardization of Spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338.

Mogami R, Goldenberg T, de Marca PG, et al. Pulmonary infection caused by *Mycobacterium kansasii*: findings on computed tomography of the chest. *Radiol Bras*. 2016;49:209–213.

Moore JE, Kruijshaar ME, Ormerod LP, Drobniewski F, Abubakar I. Increasing reports of nontuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *BMC Public Health*. 2010;10:612.

Mottram CD. *Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing*. 10th edn. Maryland Heights, MO: Elsevier/Mosby; 2013.

Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703–717.

O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1007–1014.

Park YS, Lee CH, Lee SM, Yang SC, Yoo CG, Kim YW, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(8):1069–1071.

Park HY, Jeong BH1, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh WJ. Lung function decline according to clinical course in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest*. 2016;150(6):1222–1232.

Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397–406.

Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):970–976.

Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):13–34.

Prevots DR, Loddenkemper R, Sotgiu G, Migliori GB. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an increasing burden with substantial costs. *Eur Respir J*. 2017;49(4):1700374.

Rawson TM, Abbara A, Kranzer K, Ritchie A, Milburn J, Brown T, et al. Factors which influence treatment initiation for pulmonary non-tuberculous mycobacterium infection in HIV negative patients; a multicentre observational study. *Respir Med*. 2016;120:101–108.

Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101(6):1605–1609.

Reich JM. Pathogenesis of Lady Windermere syndrome. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:1–2.  
Rodrigues RS, Marchiori E. Tomografia de alta resolução do tórax: padrões básicos. In: Santos AASMD, Nacif MS, editors. *Radiologia e diagnóstico por imagem: aparelho respiratório*. Rio de Janeiro, RJ: Rubio; 2004. p. 29–50.

Rubin SA. Tuberculosis and atypical mycobacterial infections in the 1990s. *Radiographics*. 1997;17(4):1051–1059.

Runyon, EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am*. 1959; 43(1):273–290.

Silva CIS, Marchiori E, Souza Júnior AS, et al. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. *J Bras Pneumol*. 2010;36:99–123.

Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2016;45:123–134.

Shitrit D, Baum GL, Priess R, Lavy A, Shitrit AB, Raz M, et al. Pulmonary Mycobacterium kansasii infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome. *Chest*. 2006;129(3):771–776.

Song JW, Koh WJ, Lee KS, et al. High-resolution CT findings of Mycobacterium avium-intracellulare complex pulmonary disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1070.

Szymanski EP, Leung JM, Fowler CJ, Haney C, Hsu AP, Chen F, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: a multisystem, multigenic disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):618–628.

Takahashi M, Tsukamoto H, Kawamura T, et al. Mycobacterium kansasii pulmonary infection: CT findings in 29 cases. *Jpn J Radiol*. 2012;30:398–406.

Thomson RM. NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(10):1576–1583.

Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990's. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(2):319–354.

Tortoli E. The new mycobacteria: an update. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;48(2):159–178.

Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1571–1577.

Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(1):107–159.

Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. Pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Respiration.* 2016;91(5):386–402.

Wickremasinghe M, Ozerovitch LJ, Davies G, et al. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax.* 2005;60:1045–1051.

Wielpütz MO, Weinheimer O, Eichinger M, Wiebel M, Biederer J, Kauczor HU, et al. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. *PLoS One.* 2013;(8):e73142.

Wollinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(1):107–159.

Yoo JW, Jo KW, Kim MN, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. Increasing trend of isolation of non-tuberculous mycobacteria in a tertiary university hospital in South Korea. *Tuberc Respir Dis.* 2012;72(5):409–415.

Zamarioli LA. Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista (SP). *J Bras Pneumol* 2008;34:590-595.

Zheng C, Fanta CH. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infection in the immunocompetent host. *QJM.* 2013;106(4):307–315.

Zvetina JR, Demos TC, Maliwan N, et al. Pulmonary cavitations in *Mycobacterium kansasii*: distinction from *M. tuberculosis*. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143:127–130.

## ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Caracterização Epidemiológica e Laboratorial das Micobacterioses do Trato Respiratório Inferior no Estado do Rio de Janeiro

**Pesquisador:** Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 59459216.1.1001.5257

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**Patrocinador Principal:** FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.219.891

**Apresentação do Projeto:**

Protocolo 281-16 do grupo III. Emenda E1 recebida em 13.7.2-017.

As informações colocadas nos campos denominados "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_816899\_E1.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 13/07/2017).

**INTRODUÇÃO**

O *Mycobacterium tuberculosis* é a espécie de micobactéria mais importante do ponto de vista de saúde pública, sendo estimado que uma morte a cada 10 segundos (cerca de 2 milhões de óbitos) no mundo anualmente seja atribuída à tuberculose (TB). Desde 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a TB como uma emergência mundial. Contudo, outras espécies do gênero *Mycobacteriaceae*, denominadas micobactérias não tuberculosas (MNTB) são identificados com freqüência cada vez maior. As MNTB já receberam outras denominações: micobactérias atípicas, oportunistas, ambientais e micobactérias outras que a TB (*Mycobacteria other than tuberculosis* - MOTT). Atualmente, mais de 130 espécies de MNTB já foram identificadas (<http://www.bacterio>).

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br



UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.219.891

cict.fr/m/mycobacterium.htm). Embora as MNTB sejam descritas como uma incomum causa de doença pulmonar, esse conceito vem sendo revisto especialmente desde o advento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Em locais com alta prevalência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) um número significativo (de até 50%) dos pacientes com suspeita clínica, radiológica e bacteriológica de TB de fato apresentam infecção por MNTB. Além da epidemia de AIDS, os avanços das técnicas microbiológicas e especialmente o desenvolvimento de métodos moleculares de identificação de micobactérias, contribuíram para o aumento do número de espécies descritas e de casos diagnosticados de infecção pulmonar por MNTB. As MNTB estão distribuídas mundialmente no meio ambiente, sendo encontradas no solo, água tratada e não tratada, esgoto e superfície de animais. Não há evidências de transmissão a partir de animais ou entre seres humanos. A infecção ocorre com maior frequência por inalação de aerossóis gerados no meio ambiente, mas pode ocorrer ainda por ingestão (via digestiva) e por inoculação direta associada à realização de procedimentos clínico-cirúrgicos invasivos. A incidência real é desconhecida uma vez que a notificação dos casos não é obrigatória, mas há estimativas de que a incidência nos países industrializados esteja em torno de 1,0 a 1,8 casos por 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos, a incidência de MNTB tem aumentado 8% a 9% ao ano, com taxas atuais de 14,1/100.000hab, sobretudo de *M. avium*, *M. kansasii* e *M. fortuitum*. As MNTB mais frequentemente isoladas com significado clínico são o complexo *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium kansasii*, e as micobactérias de crescimento rápido, dentre elas: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium chelonae*. As manifestações pulmonares são descritas em 94% dos casos de MNTB, entretanto elas podem acometer outros órgãos ou se disseminar por todo organismo. Além da co-infecção pelo HIV e de outras condições imunossupressoras como linfomas, leucemias, transplantes e uso de medicamentos imunossupressores, as MNTB ocorrem também em indivíduos sintomáticos respiratórios crônicos com alterações estruturais da árvore respiratória como bronquiectasias, fibrose cística, seqüelas de TB prévia, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Em função dos recentes avanços das áreas diagnósticas e terapêuticas, a sobrevida média desses grupos especiais de pacientes respiratórios crônicos aumentou consideravelmente, trazendo com isso uma importância ao estudo dessa complicação respiratória. No Brasil, a cultura para micobactérias não tuberculosas no espécime respiratório é incomum nos sintomáticos respiratórios com suspeita de TB e não é rotineiramente indicada nos sintomáticos respiratórios com as doenças pulmonares estruturais. Assim, é desconhecida a prevalência de doença por MNTB nesses grupos de indivíduos com sintomas respiratórios (com suspeita clínico-radiológica de TB ou com doença estrutural

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.219.891

pulmonar prévia), bem como os tipos de MNTB, os fatores genéticos associados, o que está relacionado a graves implicações para a saúde do indivíduo bem como para as determinações operacionais dos gestores de saúde no Rio de Janeiro. Nos últimos anos inúmeros relatos inerentes à má absorção dos medicamentos bem como biotransformação, ou ainda excreção de fármacos, têm sido associados à falência terapêutica ou ao desenvolvimento de reações adversas (ADRs) com comprometimento hepático no tratamento com drogas antimicrobianas. Sabe-se hoje que variações genéticas (polimorfismos) em genes humanos que codificam para enzimas envolvidas na biotransformação de diferentes fármacos podem contribuir para diferenças interindividuais na resposta farmacológica ou toxicológica de várias drogas. O mecanismo de lesão hepatocelular induzido pela isoniazida, por exemplo, envolve as enzimas N-acetiltransferase2 e a monooxigenase (CYP2E1). Mutações pontuais na região codificante do gene NAT2 são capazes de alterar a atividade de acetilação da enzima gerando os fenótipos de acetiladores lentos, que acumulam mais acetilhidrazina levando à hepatotoxicidade, ou rápidos. Indivíduos com perfil de acetilação rápida excretam maior quantidade da droga diminuindo sua biodisponibilidade, o que pode levar a diminuição da eficácia ou falência terapêutica. Recentemente foi descrito um homólogo polimórfico procarioto do gene nat em vários organismos incluindo o *M. tuberculosis*, e possivelmente associado à acetilação de isoniazida e outros fármacos. A avaliação destas questões na população brasileira é de grande importância pois as doenças por micobactérias, especialmente a TB, apresentam propostas de tratamento uniformizado. Até o presente momento não foram investigados esses genes em MNTB, o consiste também em uma área de grande interesse científico na avaliação da distribuição de genes homólogos no gênero, e a possíveis associações com falhas terapêuticas utilizando outros fármacos.

Hipótese: Grande importância para os pacientes e a sociedade em geral no que tange ao controle de micobacterioses

#### Metodologia Proposta

Desenho do estudo: Estudo observacional analítico prospectivo baseado em aspectos epidemiológicos (clínicos e moleculares) e laboratoriais a ser realizado entre novembro de 2008 e dezembro de 2010. Locais do estudo: a) Instituto de Doenças de Tórax (IDT) / Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) / Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); b) Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); c) Centro

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.219.891

de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF); d) Faculdade de Ciências Médicas / Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) / Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); e) Instituto Fernandes Figueira (IFF) / Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Mais de 800 sintomáticos respiratórios são avaliados nestes centros por ano e a presença de indivíduos com comorbidades associadas ao risco de doença por MNTB é significativa. Além disso, os cinco centros atendem pacientes pertencentes às diferentes áreas de planejamento do município do Rio de Janeiro, e aqueles provenientes de municípios vizinhos prioritários no Programa de Controle da Tuberculose e que fazem parte da região metropolitana do estado (Belford Roxo, Duque de Caxias, Itaboraí, Magé, Mesquita, Nilópolis, Niterói, Nova Iguaçu, Queimados, Rio de Janeiro, São Gonçalo e São João de Meriti). Os cinco centros contam com setores de ambulatório onde serão captados os pacientes sintomáticos respiratórios com ou sem condições imunossupressoras ou doença estrutural pulmonar associadas que serão convidados a participar do estudo. Os locais de estudo possuem os seguintes laboratórios de pesquisa bem como de micobacteriologia e biologia molecular: Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobactérias do Instituto de Doenças de Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Laboratório de Micobactérias do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Laboratório Central Multi-Usuário. Laboratório Multidisciplinar da Unidade de Pesquisa em Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ. Laboratório de Biologia Molecular aplicado a Micobactérias / Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ. Laboratório de Micobactérias do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ. Laboratório de Bacteriologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). População de referência: Indivíduos com sintomas respiratórios. População do estudo: Indivíduos com sintomas respiratórios 3 semanas atendidos em 5 centros de referência sediados no estado do Rio de Janeiro (Instituto de Doenças do Tórax /Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, Centro de Referência Prof. Hélio Fraga e Hospital Pedro Ernesto, Instituto Fernandes Figueiras) com suspeita de infecção pulmonar por micobactérias. Tamanho da amostra: Será utilizada uma amostra de conveniência caracterizada pela inclusão consecutiva de todos os indivíduos atendidos nos cinco centros participantes do estudo e que preencham os critérios descritos no período do estudo. Dada a demanda histórica dos centros participantes, estima-se que haverá poder suficiente para que os objetivos delineados sejam contemplados, com provável inclusão de 1600 pacientes. Critério de Inclusão: 5.6. Critérios de inclusão e exclusão: Serão incluídos no estudo os indivíduos que atenderem aos seguintes critérios de inclusão: a) Tosse por período maior que 3 semanas

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.219.891

associado a pelo menos um dos fatores; temperatura axilar acima de 37,5 ° C; sudorese noturna; malestar; perda ponderal maior que 10% do peso habitual nos últimos 6 meses; diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV ou uso de imunossuppressores por mais de 21 dias; passado de transplante pulmonar; diagnóstico de doença estrutural pulmonar; b) Idade igual ou acima de 1 ano; c) Fornecimento de espécime do trato respiratório: dois escarros espontâneos e/ou dois escarros induzidos e/ou um lavado lavado broncoalveolar e/ou fragmento de biópsia pulmonar; ou para menores de 18 anos, uma amostra de escarro induzido e/ou um lavado broncoalveolar; d) Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo paciente ou responsável (anexos 1 e 2). Critério de Exclusão: a) Extravio ou perda de amostras clínicas; b) Contaminação de amostras ou impossibilidade técnica de avaliação microbiológica;

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Criação de um grupo de referência nacional e internacional em micobacterioses pulmonares para pesquisa laboratorial e epidemiológica (clínica e molecular).

Objetivo Secundário: a) Estimar a prevalência de micobacterioses em sintomáticos respiratórios com alterações estruturais pulmonares ou não; b) Identificar aspectos clínicos associados às micobactérias (TB e MNTB) em sintomáticos respiratórios com alterações estruturais pulmonares ou não; c) Caracterização fenotípica e molecular das cepas pertencentes ao gênero Mycobacterium isoladas de sintomáticos respiratórios com alterações estruturais pulmonares ou não; d) Avaliação de marcadores genéticos do patógeno e do hospedeiro humano envolvidos no desfecho terapêutico de portadores de doença micobacteriana pulmonar.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a pesquisadora:

Riscos: Os riscos associados à participação neste estudo são mínimos. O paciente será submetido à rotina investigatória desenhada pela equipe médica assistente, portanto não será submetido a nenhum procedimento que não faça parte dos cuidados habituais empregados nestes casos. Assim, o estudo utilizará o espécime respiratório coletado para diagnóstico de rotina por baciloscopia e cultura para micobactéria e germes comuns. Não há riscos em fornecer amostras de

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.219.891

escarro. Haverá coleta de sangue, mas o risco é de formação de pequeno hematoma local, de rápida resolução. O teste do HIV incluirá aconselhamento antes e após o teste. O paciente será avisado do resultado do teste e será orientado a respeito do significado do resultado do teste, seja ele positivo ou negativo. A privacidade do resultado do teste HIV será mantida tanto quanto a lei permita. A exposição à radiação para realização de telerradiografias de tórax não é considerada de risco significativo para desenvolvimento de neoplasias. Espirometria e tomografias de tórax serão realizadas caso a equipe assistente os considere relevantes para o caso. O acompanhamento médico no HUCFF está garantido, assegurando assim os necessários cuidados à saúde, caso haja algum dano. Não haverá nenhuma intervenção terapêutica no projeto, ficando a cargo do médico assistente do sintomático respiratório a decisão de tratamento ou não da TB ou MNTB, com base nos sintomas e exames já consagrados para tal propósito.

Benefícios: As informações derivadas deste estudo poderão ser de grande importância para os pacientes e a sociedade em geral no que tange ao controle de micobacterioses. Metodologia de Análise de Dados:

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

HISTÓRICO DA APROVAÇÃO DO PROTOCOLO PELO SISTEMA CEP/CONEP ATÉ OS DIAS ATUAIS:  
21/10/2016: parecer Consubstanciado do CEP.

Trata-se de análise da emenda E1 ao Protocolo, submetida no (s) arquivo (s) intitulado (s) " PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_816899\_E1.pdf"; "Cvlattespdf.pdf"; postados em 13/07/2017 e; "Cvlattes.docx"; postado em 09/05/2017" e; "Termodeassentimento\_V02semmarcação.pdf" "Termodeassentimento\_V02semmarcação.doc"; "TCLE\_adultoV\_02semMarcaçãopdf.pdf"; "TCLE\_adultoV\_02semMarcação.doc"; "ProtocoloV2\_semmarcação.pdf"; "ProtocoloV2\_commarcaçãoword.docx"; "Cronograma\_Prof.pdf"; "Cronograma\_Prof.docx"; "ProtocoloV2\_commarcação.pdf"; "ProtocoloV2\_semmarcação.docx"; postados em 05/07/2017 e, "JustificativaTCLEeTA.docx"; "JustificativaTCLEeTA.pdf"; "CartadeApresentação\_emenda.pdf"; "CartadeApresentação\_emenda.docx"; "CartadeAnuência\_Word.docx"; "Termodeassentimento\_V02Marcado.pdf"; "Termodeassentimento\_V02Marcado.doc"; "TCLE\_adultoV\_02Marcado.pdf"; "TCLE\_adultoV\_02Marcado.doc", postados em 20/04/2017.

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.219.891

**Objetivo da emenda:**

1. inserção de dois colaboradores, médicos radiologistas da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ;
2. inserção da possibilidade de realização de avaliação funcional respiratória dos casos de micobacterioses pulmonares não tuberculosas;
3. inserção da possibilidade de realização de avaliação do tórax por ressonância nuclear magnética nos casos de micobacterioses pulmonares não tuberculosas.

**Justificativa da emenda:**

A inserção da possibilidade de realização dos exames listados acima em adultos, deve-se à ausência de riscos adicionais, como também no auxílio da caracterização destes casos, o que poderá otimizar o manejo clínico dos pacientes. A realização dos exames será a critério do médico assistente, uma vez que trata-se de estudo descritivo. Os exames de imagem serão prioritariamente realizados na Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, pela disponibilidade de equipamentos e pessoal capacitado para tal.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não se aplica.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram encontrados óbices éticos referentes à presente emenda E1.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Cep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n°. 466 de 2012 e na Norma Operacional n°. 001 de 2013 do CNS, se manifesta pela aprovação da emenda E1 ao projeto de pesquisa proposto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.219.891

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_816899_E1.pdf	13/07/2017 14:29:30		Aceito
Outros	Cvlattespdf.pdf	13/07/2017 14:28:49	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Outros	Cvlattes.docx	09/05/2017 19:53:42	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeassentimento_V02semmarcacao.pdf	05/05/2017 09:22:05	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeassentimento_V02semmarcacao.doc	05/05/2017 09:21:25	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultoV_02semMarcacaopdf.pdf	05/05/2017 09:20:34	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultoV_02semMarcacao.doc	05/05/2017 09:19:23	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloV2_semmarcacao.pdf	05/05/2017 09:18:34	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloV2_commarcacaoword.docx	05/05/2017 09:17:56	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Cronograma	Cronograma_Prof.pdf	05/05/2017 09:09:52	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Cronograma	Cronograma_Prof.docx	05/05/2017 09:09:37	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloV2_commarcacao.pdf	05/05/2017 09:09:21	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloV2_semmarcacao.docx	05/05/2017 09:08:53	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Outros	JustificativaTCLEeTA.docx	20/04/2017 19:28:58	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Outros	JustificativaTCLEeTA.pdf	20/04/2017 19:28:23	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Outros	CartadeApresentacao_emenda.pdf	20/04/2017 19:26:58	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Outros	CartadeApresentacao_emenda.docx	20/04/2017 19:26:00	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Outros	CartadeAnuencia_Word.docx	20/04/2017	Fernanda Carvalho	Aceito

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.219.891

Outros	CartadeAnuencia_Word.docx	19:25:24	de Queiroz Mello	Aceito
Outros	CartadeAnuencia_pdf.pdf	20/04/2017 19:24:27	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeassentimento_V02Marcado.pdf	20/04/2017 19:22:15	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeassentimento_V02Marcado.docx	20/04/2017 19:21:48	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultoV_02Marcado.pdf	20/04/2017 19:19:15	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultoV_02Marcado.docx	20/04/2017 19:18:57	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Outros	FR2.jpg	30/09/2016 12:14:13	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	30/09/2016 12:11:45	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Aprovado.pdf	20/07/2016 19:52:07	Fernanda Carvalho de Queiroz Mello	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 15 de Agosto de 2017

Assinado por:  
**Carlos Alberto Guimarães**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br



**ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisa****(Resolução CNS/MS nº 446/12)****Estudo: “Correlações das alterações do parênquima e da densitovolumetria pulmonar por tomografia computadorizada do tórax com os testes de função pulmonar em pacientes com micobacterioses não tuberculosas.”.****Coordenadores:** Agnaldo José Lopes e Roberto Mogami**Endereço:**

Disciplina de Pneumologia – Boulevard 28 de Setembro 77 – 2º andar – Rio de Janeiro – RJ;  
**Telefone:** 2868-8248

Disciplina de Radiologia – Boulevard 28 de Setembro 77 – Rio de Janeiro – RJ;  
**Telefone:** 2868-8346

**INTRODUÇÃO E CONVITE PARA PARTICIPAR:**

O(A) Sr.(a) está sendo convidado para participar de uma pesquisa. Antes de concordar em participar desta pesquisa, é importante que o Sr.(a) leia e entenda a explicação. Esta declaração descreve o objetivo, as consultas e exames, benefícios, riscos, desconfortos e cuidados associados com a pesquisa. Ela descreve também o seu direito de sair da pesquisa a qualquer momento.

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa para estudar as possíveis alterações dos pulmões da tomografia computadorizada de tórax, provocadas pela acromegalia. Esta doença pode causar aumento do volume pulmonar.

**OBJETIVO DO ESTUDO:**

O objetivo deste estudo é avaliar o volume pulmonar do ponto de vista tomográfico e funcional respiratório. As imagens da tomografia computadorizada serão avaliadas em um laboratório da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) utilizando um programa de computador para calcular os volumes do pulmão.

**CONSULTAS E EXAMES DO ESTUDO:**

Haverá um período de seleção e um período de realização dos exames de tomografia. Caso o senhor (a) já tenha feito um exame de tomografia e/ou teste de função pulmonar no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) nos últimos 6 meses, não haverá necessidade de repetí-los, a menos que seja solicitado pelo médico assistente, a fim de controle evolutivo.

Depois que o Sr(a) concordar em participar e assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, serão feitos os seguintes exames:

- Exames de rotina, como exame físico e história médica;
- Preenchimento de alguns questionários;
- Teste de função pulmonar (caso não tenha feito nos últimos 6 meses). Neste exame o Sr.(a) será solicitado a realizar inspirações e expirações forçadas (manobras respiratórias) para avaliar como está a função do seu pulmão;
- Tomografia computadorizada de tórax. Neste exame o Sr.(a) deverá se deitar em uma mesa móvel (parte do aparelho) que se movimentará permitindo a entrada de seu corpo no aparelho que possui um tubo que emite radiação, esta radiação será usada para formar as imagens do seu pulmão.

Durante o período de seleção de pacientes, o seu médico assistente lhe orientará quanto aos medicamentos que devem ser utilizados, que consistem naqueles que o sr(a) já habitualmente faz uso. Não será necessário tomar nenhum medicamento adicional para realizar os exames propostos. Não será administrado contraste endovenoso para a realização da Tomografia Computadorizada. A tomografia computadorizada de tórax e o teste de função pulmonar serão realizados nos Serviços de Radiologia e Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, conforme marcação.

**RISCOS RELACIONADOS AO ESTUDO:**

Este estudo requer que seja feita uma tomografia de tórax que apesar de ser um exame comum, expõe o Sr.(a) a radiação. Esse exame é importante para o acompanhamento de doença pulmonar e costuma ser solicitado mesmo sem a participação no estudo.

**BENEFÍCIOS:**

O Sr.(a) não obterá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa.

**RESSARCIMENTO DE DESPESAS:**

Não haverá nenhum tipo de compensação financeira para os participantes da pesquisa. Por outro lado todos os exames serão feitos no Hospital Universitário Pedro Ernesto e não serão cobrados.

**CONFIDENCIALIDADE:**

Seu médico do estudo irá coletar informações a seu respeito. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial e serão usados para avaliação do estudo. Os dados podem ser submetidos às autoridades de saúde, do Comitê de Ética em Pesquisa ou outras pessoas exigidas por lei podem revisar os dados fornecidos. Estes dados podem ser usados em publicações médicas sobre os resultados do estudo. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer relatório do estudo ou publicações médicas.

**PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/RETIRADA:**

Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

**ANUÊNCIA PARA FAZER PARTE DO ESTUDO:**

Assinando este documento você concorda que:

- Você tem chances para fazer perguntas a qualquer momento a respeito do estudo.
- Você é voluntário(a) para participar deste estudo.

**EU CONCORDO LIVREMENTE EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO**

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Data (dia/mês/ano)

\_\_\_\_\_  
Nome por escrito do paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pessoa que explicou  
O consentimento

\_\_\_\_\_  
Data (dia/mês/ano)

\_\_\_\_\_  
Nome e título da pessoa que explicou o consentimento

## APÊNDICE A - Pulmonary densitovolumetry using computed tomography in pacientes with non-tuberculous mycobacteria: correlation with pulmonar function tests

Hindawi  
Pulmonary Medicine  
Volume 2019, Article ID 5942783, 9 pages  
<https://doi.org/10.1155/2019/5942783>



### Research Article

## Pulmonary Densitovolumetry Using Computed Tomography in Patients with Nontuberculous Mycobacteria: Correlation with Pulmonary Function Tests

Patricia Gomes Cytrangulo De Marca,<sup>1</sup> Telma Goldenberg,<sup>2</sup>  
Fernanda Carvalho Queiroz Mello,<sup>2</sup> Alysson Roncally Silva Carvalho,<sup>3,4</sup>  
Alan Ranieri Medeiros Guimarães,<sup>4</sup> Roberto Mogami,<sup>1</sup> and Agnaldo José Lopes<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Post-Graduate Program in Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup>Post-Graduate Program in Clinical Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup>Laboratory of Respiration Physiology, Carlos Chagas Filho Institute of Biophysics, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>4</sup>Laboratory of Pulmonary Engineering, Biomedical Engineering Program, Alberto Luiz Coimbra Institute of Post-Graduation and Research in Engineering, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>5</sup>Rehabilitation Sciences Post-Graduate Program, Augusto Motta University Center (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence should be addressed to Agnaldo José Lopes; [agnaldolopes.uerj@gmail.com](mailto:agnaldolopes.uerj@gmail.com)

Received 24 November 2018; Accepted 2 January 2019; Published 3 February 2019

Academic Editor: Sebastian L. Johnston

Copyright © 2019 Patricia Gomes Cytrangulo De Marca et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Background.** Since nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) is a condition with increasing morbidity, a more detailed knowledge of radiological aspects and pulmonary function plays a relevant role in the diagnosis and appropriate therapeutic management of these patients. **Objectives.** The purpose of this study was to evaluate changes in lung parenchyma through computed tomography (CT) densitometry and, secondarily, to analyze its correlation with pulmonary function testing (PFT) in patients with NTM-PD. **Methods.** This is a cross-sectional study in which 31 patients with NTM-PD and 27 controls matched by sex, age, and body mass index underwent CT pulmonary densitovolumetry and pulmonary function tests including spirometry and body plethysmograph. **Results.** Based on the total lung volume (TLV) and total lung mass (TLM) measurements, the cumulative mass ratios were calculated for 3% (M3), 15% (M15), 85% (M85), and 97% (M97) of the TLV. We also calculated the complement, which is represented by TLM (100%) minus the mass of 15% (C85) or 3% (C97) of the TLV. Patients with NTM-PD presented lower values of M3 and M15 than controls, with greater significant differences in the apical third and middle third measurements. Compared to controls, patients with NTM-PD showed higher values of C85 and C97, although significant differences were observed only in the basal third measurements. There were negative correlations of total lung capacity with M3 and M15 in the middle third and apical third measurements. There were positive correlations of residual volume and airway resistance with M3 at the apical third measurement. **Conclusions.** Patients with NTM-PD show reduced lung mass and increased lung mass in the apical and basal regions of the lungs, respectively. Furthermore, there is a relationship between lung mass measurements and pulmonary function parameters.

### 1. Introduction

The nontuberculous mycobacteria (NTMs) are increasingly recognized worldwide as an important cause of infection in immunocompetent patients, possibly due to an improvement

in the clinical awareness, the increase in the number of susceptible individuals, and technological advances in molecular microbiology [1–3]. NTMs are isolated in environmental sources, such as water and soil, and may be associated with severe lung disease, being an increasing cause of morbidity

and mortality and occurring mainly in the elderly, with or without comorbidities. The incidence of this infection is progressively increasing worldwide, although estimates vary between regions [4]. In the United States, the incidence rate is estimated at 7.2/100,000 inhabitants, with 5.6/100,000 inhabitants having pulmonary involvement [5]. Among the several factors that may be contributing to the increase of these infections are the aging of the population with chronic lung diseases and advances in radiological methods that have improved the identification of pulmonary abnormalities [4, 6].

NTM pulmonary disease (NTM-PD) is the most common clinical manifestation of NTM infections, which are most frequently caused by *Mycobacterium avium/intracellulare complex* (MAC), *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* [2, 6–8]. The distribution of species among the various regions of the world is likely to depend both on environmental factors and on patient-related factors, such as comorbidities [9]. Although patients suffering from chronic lung disease are particularly susceptible to NTM-PD, many affected patients have no apparent risk factors [6]. The criteria established to confirm the diagnosis of NTM-PD include clinical data, identification of mycobacteria, and changes in imaging tests [8]. However, diagnosis is generally difficult because clinical manifestations are nonspecific, and bacterial isolation in the sputum or bronchoalveolar lavage may represent only airway colonization [10]. Therefore, imaging exams have a relevant role for the definitive diagnosis of NTM-PD, and high-resolution computed tomography (CT) should be performed in individuals suspected of NTM-PD [1, 4]. Tomographically, NTM-PD can present in two forms: the classic form, with cavities in the upper lobes similar to tuberculosis, and the form in which airway disease predominates, with bronchiectasis and bronchiolitis [11]. A recent study in our country with chest CT in patients with an *M. kansasii* infection showed a predominance of cavities and the pattern of involvement of small and large airways (characterized by bronchiectasis and bronchiole filling) [2].

Using CT, various computer tools for segmenting the chest images have been developed in recent years, including multiplanar reformation, regional lung attenuation analysis, and quantification of anatomical images with area and lung volume measurements [12, 13]. Through quantification of lung volume using multidetector CT (q-MDCT), pulmonary density can be measured by analyzing distribution histograms of pulmonary attenuation values in Hounsfield units [13, 14]. Using quantitative CT analysis in patients with MAC, one study showed that pulmonary infiltration and cavity volume were important determinants for the poor performance of these patients in pulmonary function testing (PFT) [15]. However, to the best of our knowledge, no study has evaluated q-MDCT in patients with other NTMs or the impact of these findings on PFT.

The importance of new diagnostic modalities to optimize NTM-PD management has been increasingly discussed [4]. Since NTM-PD is a condition with increasing morbidity, a more detailed knowledge of radiological aspects and pulmonary function plays a relevant role in the diagnosis and appropriate therapeutic management of these patients. Thus,

the objective of this study was to evaluate changes in the lung parenchyma through CT densitovolumetry and to analyze its correlation with the parameters provided by the PFT in patients with NTM-PD.

## 2. Materials and Methods

**2.1. Patients.** In the period between May 2017 and January 2018, a cross-sectional study was conducted with 48 patients with NTM-PD aged  $\geq 18$  years recruited at the Professor Hélio Fraga Reference Center of the National School of Public Health Sergio Arouca/Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. All patients with NTM-PD enrolled into the study at the time of being given a new diagnosis of NTM-PD. The diagnosis of NTM-PD was made by combining clinical, radiological, and microbiological criteria, as recommended by the American Thoracic Society (ATS)/Infectious Disease Society of America (IDSA) [8]. Each respiratory sample was collected under sterile conditions and processed immediately or conserved at 4°C. Smears were stained using the auramine-phenol acid-fast method. All cultures were grown in both solid Löwenstein-Jensen medium and the BACTEC MGIT 960 system. NTM species were identified using sequence analysis of the 16S rRNA gene by the algorithm described in the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines [16]. Drug susceptibility testing and reporting followed the recommendations of the CLSI [16].

We used the following exclusion criteria: history of pleuropulmonary tuberculosis (n=6); positive serology for HIV (n=3); coinfection with other pathogens including invasive mold disease or pseudomonas (n=3); previous smoking history of more than 10 pack-years (n=2); inability to perform PFT (n=2); and current smoking report (n=1). Thus, the sample evaluated consisted of 31 patients, 11 of them using antimicrobials prior to the CT scan or PFTs.

We also evaluated a control group that was matched by sex, age, and body mass index (BMI) and composed of subjects who, after having already performed chest CT scan for some other reason, were invited to perform the PFT. This group consisted of 27 subjects aged  $\geq 18$  years with a chest CT with no abnormalities. Subjects in this group who reported previous pleuropulmonary disease (n=3) or smoking history (previous or current) of more than 10 pack-years (n=3) were excluded from the study.

For each study participant (patients or controls), PFTs and CT scan were performed with a maximum interval of one month. All subjects signed the informed consent form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Rio de Janeiro under approval number CAAE-59459216.1.1001.5257.

**2.2. Pulmonary Function Testing.** Pulmonary function tests consisted of spirometry and body plethysmograph. Measurements were made through an HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA), following the standard requirements for performing and interpreting the exams [17]. The results of lung function tests were expressed as a percentage of

the predicted values, using established equations for our population [18, 19].

**2.3. Computed Tomography and Densitovolumetry.** CT scans were performed in a 64-channel, multislice Philips CT system (Brilliance 40, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). The acquisitions were performed in the axial plane with the patients in the dorsal decubitus position using the following parameters: 120 kV, 458 mA (which varied according to the biotype of the patient), slice thickness of 2 mm, and pitch of 2 mm from the jugular notch to the xiphoid process at maximal inspiration, without administration of intravenous contrast. Abnormalities in chest CT scans were interpreted by two independent readers (P.G.C.M. and R.M., with 7 years and 15 years of experience in examinations of the chest, respectively), who were blinded for clinical data and PFT exams. Disagreements were resolved by consensus after a joint reassessment of CT scans.

Segmentation of the lung parenchyma was performed, and the images were later exported to a software program (CT-Processing) written in MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA). After the end of this process, pulmonary densitovolumetry could be performed using q-MDCT.

Total lung volume (TLV) and total lung mass (TLM) were calculated considering only the image inside the region of interest (lung parenchyma). The TLV (i.e., the sum of air plus tissue volume) was calculated as follows:  $([\text{size of the pixel}]^2 \times \text{slice thickness} \times \text{total number of pixels of the region of interest for the whole lung})$ . Mass of the lungs was calculated as follows:  $([1 - \text{voxel density}/1000] \times [\text{size of the pixel}]^2 \times \text{slice thickness} \times \text{total number of pixels of the region of interest for the whole lung})$  [12, 20].

**2.3.1. Lung Mass Calculation.** Before lung mass calculation, the average densities of air inside the trachea ( $HU_{Air}$ ) and blood in the descending aorta ( $HU_{Tissue}$ ) were measured. The intensity values of all voxels in lung parenchyma were then linearly rescaled considering that  $HU_{Air}$  and  $HU_{Tissue}$  should be equal to -1000 and +50 Hounsfield units (HU), respectively [21, 22]. Assuming that any region of the lung can be modeled as a mixture of tissue (cells, blood cells, collagen, elastin, and so forth) and air, the density in such a region, in HU, can be expressed as the average of air and tissue densities, weighed by their volume fractions in that region. The mass of each voxel, in grams, in the previously segmented lung parenchyma was then calculated as follows:  $\text{mass (g)} = [HU_{Voxel} - HU_{Air} / HU_{Tissue} - HU_{Air}] \times \text{voxel volume} \times 1.04 \text{ g/mL}$ , where 1.04 mg/mL is the lung tissue density and  $HU_{Voxel}$  is the respective voxel density in HU [22].

The cumulative lung mass (M) was calculated as follows:  $M_{(k)} = \sum_{+50/k=-1000} \text{voxel mass}_{(k)} \times \text{number of voxels with a given } HU_{(k)} + M_{(k-1)}$ . For k equal to 1,  $M_{(k-1)}$  will be equal to zero. By definition,  $M_{(k)}$  is equal to 0 g for  $HU_{Voxel} < -1000$  HU and equal to the voxel volume, in mL, multiplied by 1.04 g/mL for  $HU_{Voxel} > +50$  HU.

Based on the TLV and TLM measurements, the cumulative mass ratios were calculated at 3% (M3), 15% (M15), 85% (M85), and 97% (M97) of the TLV. These values are pretty

close to  $\pm 2$  standard deviations (SD) and  $\pm 1$  SD around the mean mass. In addition, we also calculated the complement, which is represented by TLM (100%) minus the mass of 15% (C85) or 3% (C97) of the TLV.

**2.4. Statistical Analyses.** Considering the association between the CT pulmonary densitovolumetry and the PFT variables as the main outcome of this study, a minimal sample size of 30 participants was necessary to observe a minimal correlation of 0.41 (weak or higher) at a 5% significance level and 80% study power.

Comparison of clinical variables, PFT, and CT densitovolumetry among patients with NTM-PD and control subjects was assessed by Student's t-test for independent samples for numerical data and by Fisher's exact test for categorical data. The Pearson correlation coefficient (r) was calculated to investigate the associations between the CT densitovolumetry variables and the PFT parameters. Data analysis was performed using software SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### 3. Results

Of the 31 patients with NTM-PD who comprised the study sample, 15 (48.4%) were men. The mean age of the patients with NTM-PD was  $57.2 \pm 16.5$  years. Seven patients had a previous history of smoking, with a smoking load of  $\leq 10$  pack-years. In most of our patients (58.1%), *M. kansasii* was responsible for lung disease. After *M. kansasii*, the second most common was *M. avium* complex (25.8%).

Regarding the controls, patients with NTM-PD showed lower values of forced vital capacity (FVC,  $82.7 \pm 25.3$  vs.  $102 \pm 8.12$  % predicted,  $p=0.005$ ) and forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ,  $72.7 \pm 25.4$  versus  $101.2 \pm 8.75$  % predicted,  $p=0.003$ ). However, patients with NTM-PD showed higher values of residual volume (RV,  $119 \pm 45.6$  versus  $75.8 \pm 23.2$  % predicted,  $p=0.001$ ), RV/total lung capacity (RV/TLC,  $37.5 \pm 12.4$  versus  $25.7 \pm 8.90$  %,  $p=0.02$ ), and airway resistance (Raw,  $6.53 \pm 3.77$  versus  $2.31 \pm 2.13$  cmH<sub>2</sub>O/L/s,  $p < 0.001$ ). Clinical data and outcomes of the patients' and controls' PFTs are shown in Table 1.

In CT scans, all patients showed characteristic signs of lung disease in at least one lobe. The main alterations found in CT examinations were as follows: architectural distortion (80.6%), reticular opacities (77.4%), bronchiectasis (71%), cavities (64.5%), centrilobular nodules (61.3%), atelectasis (51.6%), small consolidations (48.4%), large consolidations (32.2%), and subpleural blebs and emphysema (25.8%). Bronchiectasis and cavities predominated in the upper lobes in 61.3% of cases, whereas reticular opacities and centrilobular nodules showed a more heterogeneous distribution, with involvement of the lower lobes in 41.9% of the cases. Subpleural blebs and emphysema predominated in the upper lobes in 90.3% of cases.

In CT pulmonary densitovolumetry, NTM-PD patients had lower M3 values than controls, with significant differences for whole lung measurements ( $0.81 \pm 0.25$  versus  $2.42 \pm 0.65$  g,  $p=0.003$ ); these statistically significant differences

TABLE 1: Patients and control subjects characteristics.

	NTM Group	Control Group	<i>p</i>
No. of subjects	31	27	
<b>Demographic data</b>			
Males, %	15 (48.4%)	13 (48.1)	0.92*
Age, y	57.2 ± 16.5	52.4 ± 15.3	0.12†
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.8 ± 4.87	25.8 ± 4.72	0.16†
<b>NTM species</b>			
<i>M. kansasii</i>	18 (58.1)		
<i>M. avium</i> complex	8 (25.8)		
<i>M. fortuitum</i>	3 (9.68)		
<i>M. gordonae</i>	1 (3.23)		
<i>M. abscessus</i>	1 (3.23)		
<b>Lung function</b>			
FVC (% predicted)	82.7 ± 25.3	102 ± 8.12	<b>0.005†</b>
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	72.7 ± 25.4	101.2 ± 8.75	<b>0.003†</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	84.3 ± 15.2	82.1 ± 5.28	0.34†
TLC (% predicted)	90.4 ± 18.5	94.6 ± 9.11	0.25†
RV (% predicted)	119 ± 45.6	75.8 ± 23.2	<b>0.001†</b>
RV/TLC (%)	37.5 ± 12.4	25.7 ± 8.90	<b>0.02†</b>
Raw (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	6.53 ± 3.77	2.31 ± 2.13	<b>&lt;0.001†</b>

Values are means ± SD or number (%). \*Fisher exact test. †Student *t*-test.

BMI = body mass index; NTM = nontuberculous mycobacteria; FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; Raw = airway resistance.

were in apical third measurements (0.25 ± 0.11 versus 0.76 ± 0.23 g, *p*<0.001) and, to a lesser extent, in middle third measurements (0.51 ± 0.21 versus 1.24 ± 0.36 g, *p*=0.005). In addition, NTM-PD patients had lower M15 values than controls, with significant differences for whole lung measurements (21.8 ± 4.70 versus 32.3 ± 5.74 g, *p*=0.003); these statistically significant differences were more evident in apical third measurement (5.93 ± 1.44 versus 9.49 ± 2.01 g, *p*<0.001) and, to a lesser extent, in middle third measurements (11 ± 2.33 versus 16.7 ± 3.04 g, *p*=0.003) (Figure 1). Compared to controls, patients with NTM-PD showed higher values of C85 and C97, although significant differences were observed only in basal third measurements: 76 ± 9.37 versus 61.1 ± 8.45 g, *p*=0.013 and 26.2 ± 4.83 versus 21.8 ± 3.96 g, *p*=0.008, in C85 and C97, respectively (Figure 2).

We also evaluated correlations between the CT pulmonary densitovolumetry findings and the PFT parameters. FVC (L) was negatively correlated with M3 in the apical third (*r*=-0.42; *P*=.021) and M15 in the apical third (*r*=-0.37; *p*=0.047). TLC was negatively correlated with the following measurements: M3 in the whole lung (*r*=-0.66; *p*<0.001); M3 in the middle third (*r*=-0.60; *p*<0.001); M3 in the apical third (*r*=-0.72; *p*<0.001); M15 in the whole lung (*r*=0.66; *p*<0.001); and M15 in the apical third (*r*=-0.50; *p*=0.005). RV (L) and Raw cmH<sub>2</sub>O/L/s were positively correlated with M3 in the apical third (*r*=0.48; *p*=0.007; *r*=0.41; *p*=0.026, respectively).

#### 4. Discussion

The main findings in the present study were that patients with NTM-PD, when compared to controls, showed reductions

in lung mass, which were more pronounced in the apical and middle thirds of the lungs. At the lung bases, however, patients with NTM-PD exhibited increased lung mass compared to controls. Functionally, there was a reduction of pulmonary volumes in relation to the controls, although functional alterations compatible with airflow reduction were also noted. Moreover, greater structural damage resulted in greater functional changes. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the lung parenchyma of NTM-PD patients by quantification of lung mass and its correlation with measures of respiratory function.

Similar to the Brazilian studies by de Mello et al. [23] and Mogami et al. [2], we observed that *M. kansasii* was the most frequent NTM in our sample. However, the high geographical variability of *M. kansasii*, which has a high prevalence in Western Europe and lower prevalence in countries such as the United States and Australia, should be highlighted [24, 25]. In our study, patients with a prior history of pleuropulmonary tuberculosis—which has a high incidence rate in Brazil [23]—were excluded. This is important since once a previous history of pleuropulmonary tuberculosis can adversely impact radiological and functional findings [7].

In NTM-PD, an imaging study is essential to establish the diagnosis and to assist in the clinical management of the disease [7, 8, 26]. As NTM-PD symptoms cannot be differentiated from those of other respiratory diseases, and culture examination takes 2-3 weeks for most NTM to grow, NTM-PD is generally initially suspected by radiological findings [27]. In our study, we observed a high frequency of bronchiectasis and cavities, which can be at least partly explained by the higher prevalence of *M. kansasii*. In line with

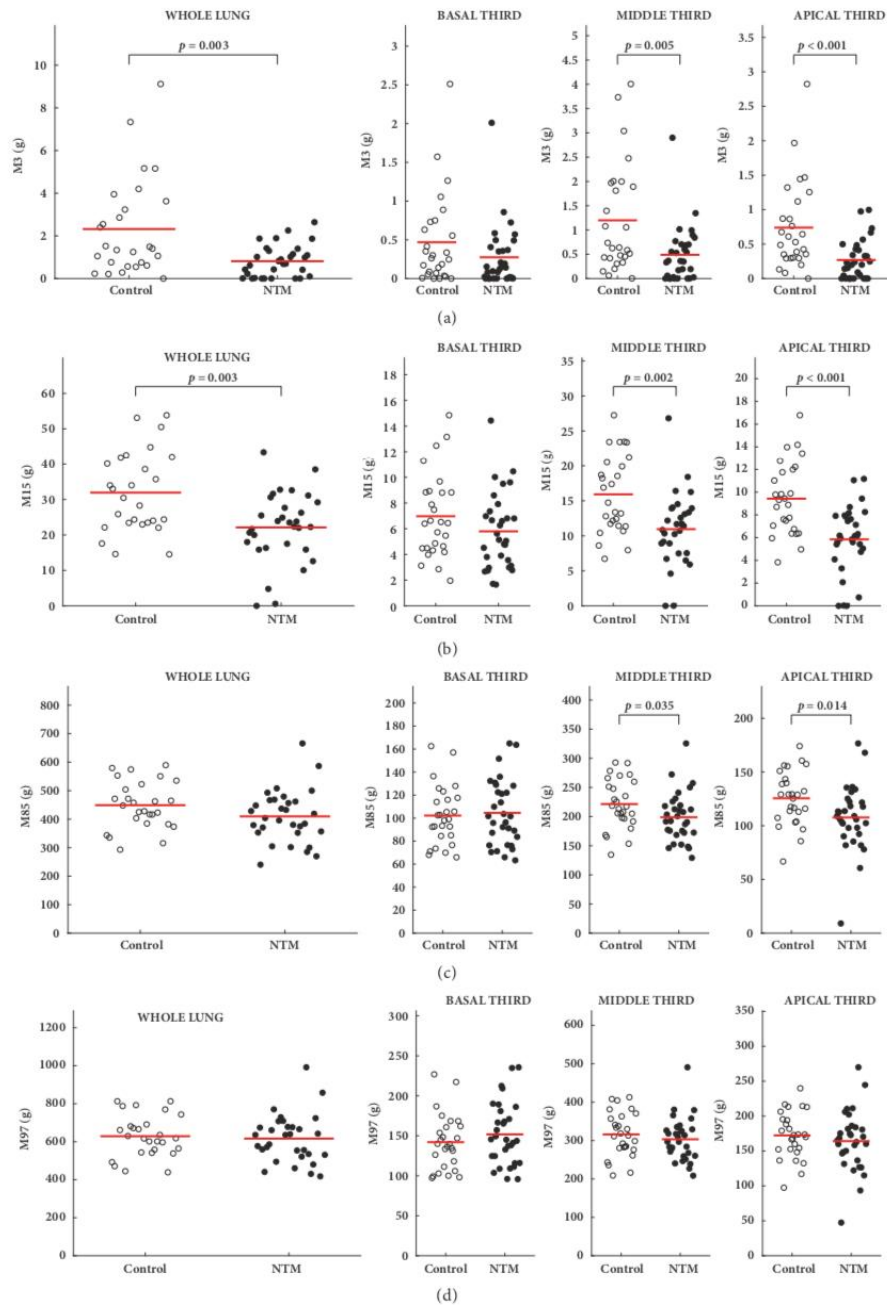


FIGURE 1: Comparisons between the control group and the nontuberculous mycobacteria group (NTM) for the measures of cumulative mass relations in 3% (M3) (a), 15% (M15) (b), 85% (M85) (c), and 97% (M97) (d) of the total lung volume.

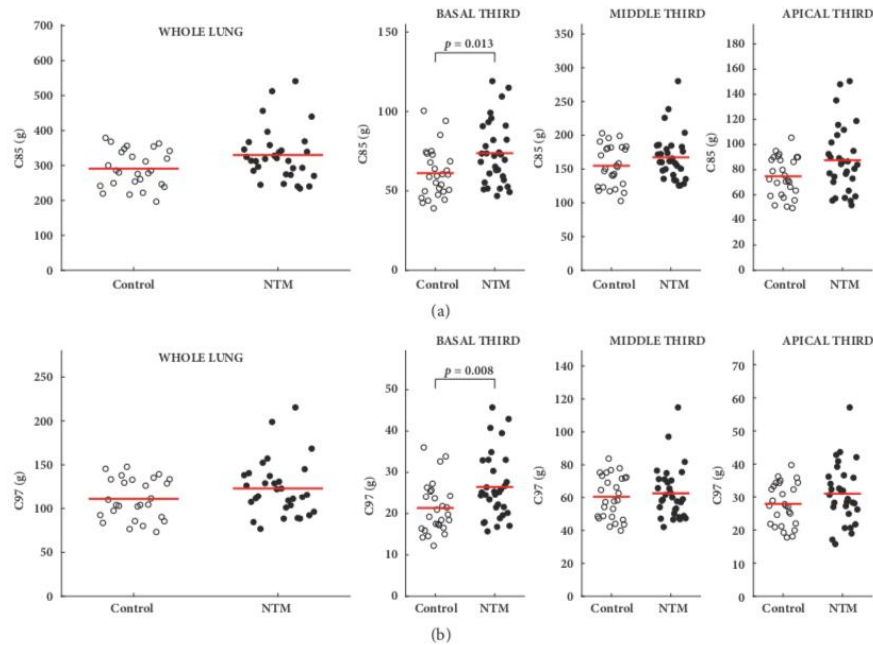


FIGURE 2: Comparisons between the control group and the nontuberculous mycobacteria group (NTM) for complement measurements, which represents the total lung mass (100%) minus the 15% (C85) (a) or 3% (C97) (b) mass of the total lung volume.

our findings, several studies have also reported bronchiectasis and cavities as common findings in patients with *M. kansasii* pulmonary infection, predominantly in the upper lobes, either through simple X-ray or through chest CT [2, 28, 29]. To elucidate the accuracy and interobserver agreement for the diagnosis of NTM-PD based on the findings of chest CT, Kwak et al. [27] showed that the tree-in-bud pattern, consolidation, and atelectasis are associated with correct diagnosis of NTM-PD, while the presence of pleural effusion leads to false diagnosis. In fact, in our study population, these three findings (together or in combination) were also present in a significant portion of CT scans. Notably, in our sample, a high frequency of architectural distortion was observed that can be explained by NTM-PD itself with excavations and bronchiectasis that lead to atelectasis of the lobe [2].

Through CT pulmonary densitometry, we observed a reduction in lung mass in patients with NTM-PD compared to controls, and this reduction was more accentuated in the measurements of the apical third and, to a lesser extent, in the measurements of the middle third. The reduction of lung mass in patients with NTM-PD can be explained by the greater destruction of the lung parenchyma in the upper two-thirds of the lungs, especially because of the presence of cavitory and/or bronchiectasis lesions [3, 27]. On the other hand, our findings also showed that these patients presented an increase in lung mass in the basal third, as demonstrated by the measurements of C85 and C97. The greater mass in the lung bases of the NTM-PD group can

be justified by findings compatible with fibrosis (reticular opacities) and airway filling (tree-in-bud pattern), which were frequently seen in the lower lobes in our sample. In addition, the presence of a lower ventilation-perfusion ratio in the lung bases due to the compensatory increase in the remaining pulmonary circulation in this area due to the important involvement of the lung parenchyma in the upper thirds of the lungs is also a possible explanation for this finding [30]. Also worth mentioning is that, more recently, chest CT examination has been recommended shortly before starting treatment and at the end of treatment for NTM in order to document the radiological response [1]. More frequent radiological monitoring may be indicated in selected individuals during the course of treatment for NTM-PD. In this context, we believe that CT pulmonary densitometry may be a useful tool in the management of NTM-PD. Some advantages of CT pulmonary densitometry are the greater detailing of lung lesions and their good correlation with lung function. In addition, it can be used to target bronchial wash in individual cases. In fact, a chest CT scan followed by CT-directed bronchial wash after 6 and 12 months of therapy has been recently recommended in the evaluation of the microbiological response in patients who are unable to expectorate sputum [1, 31].

As expected, our patients showed important fibrosing changes in the lungs that functionally affected lung volume reduction. Similarly, Park et al. [32] have shown, in a prospective cohort of NTM-PD patients, a rapid decline in



lung function that was most evident in those who did not respond to treatment. However, we also observed functional alterations compatible with airflow reduction, with elevation of RV, RV/TLC, and Raw, which may not be explained by the effect of smoking in our sample since we exclude those with previous smoking history of more than 10 pack-years. This cut-off point (>10 pack-years) has been used to define smoking load that can impact lung function [33, 34]. Interestingly, Huang et al. [35] showed that, after controlling for confounding factors, patients with chronic obstructive pulmonary disease and NTM-PD had a greater decline in lung function than those without NTM-PD.

The correlation between imaging and pulmonary function is an important step in the evaluation of NTM-PD since the therapeutic response is almost always evaluated using clinical data and PFT results [9]. In the present study, we observed negative correlations between pulmonary mass measurements and volume parameters assessed by PFT. Interestingly, the greatest number of correlations and the strongest correlations were those with mass measurements in the apical third of the lungs, which reflects the impact of the structural damage of that region on the lung volumes. In addition, we observed that functional measures that reflect airflow limitation (RV and Raw) positively correlated with mass measurements in the apical third of the lungs, showing the impact of pulmonary blebs and emphysematous lesions located in this area on the respiratory function measurements.

In a recent study, Asakura et al. [15] evaluated patients with MAC through q-MDCT and observed that the TLV and the mean value of CT were significantly correlated with all the results of the PFT. In that same study, there was a significant correlation between the proportion of pulmonary infiltration and the PFT results, especially FVC ( $r_s = -0.52$ ), RV ( $r_s = -0.51$ ), and TLC ( $r_s = -0.59$ ); the cavity volume was strongly correlated with FVC ( $r_s = -0.78$ ) in patients with cavity, while the proportion of pulmonary infiltration was strongly correlated with FVC ( $r_s = -0.53$ ) in patients without cavity. Certain NTM species, such as *M. kansasii*, are often considered more virulent than other species, and, therefore, a higher prevalence of *M. kansasii* in our sample may at least partly justify the differences in the observed results in the correlations between the densitovolumetry and PFT in relation to those observed by Asakura et al. [15].

This study had some limitations. First, it was a single-center study. Second, we did not perform subgroup analyses according to each NTM species because of the small number of patients in each group. This is important because there may be differences in imaging and pulmonary function among NTM-PD patients infected with different species. Third, we did not perform an expiratory CT study for airway involvement, and, therefore, the obstruction of the small airways may have been underestimated. Despite these limitations, we believe CT pulmonary densitovolumetry may be an auxiliary tool in the follow-up of patients with NTM-PD. Thus, further investigations of the technique in this population may be important, including the longitudinal changes that occur in response to treatment.

In summary, our results show that patients with NTM-PD have reductions in lung mass, especially in the more apical regions of the lungs. However, in the more basal regions of the lungs, there is a slight accumulation of lung mass. Despite the restrictive functional damage with reduction in lung volumes, functional signs of airflow limitation are also present in these patients. Furthermore, there is a relationship between lung mass measurements and pulmonary function parameters.

### Abbreviations

ATS:	American Thoracic Society
C85:	Complement represented by total lung mass minus the mass of 15% of the total lung volume
C97:	Complement represented by total lung mass minus the mass of 3% of the total lung volume
CT:	Computed tomography
FEV <sub>1</sub> :	Forced expiratory volume in one second
FVC:	Forced vital capacity
HU:	Hounsfield units
HU <sub>Air</sub> :	Average density of air inside the trachea
HU <sub>Tissue</sub> :	Average density of blood in the descending aorta
HU <sub>Voxel</sub> :	Voxel density in Hounsfield unit
IDSA:	Infectious Disease Society of America
M:	Cumulative lung mass
M3:	Cumulative mass ratio calculated at 3% of the total lung volume
M15:	Cumulative mass ratio calculated at 15% of the total lung volume
M85:	Cumulative mass ratio calculated at 85% of the total lung volume
M97:	Cumulative mass ratio calculated at 97% of the total lung volume
MAC:	<i>Mycobacterium avium/intracellulare complex</i>
NTM:	Nontuberculous mycobacteria
NTM-PD:	Nontuberculous mycobacteria pulmonary disease
PFT:	Pulmonary function testing
q-MDCT:	Quantification of lung volume using multidetector computed tomography
Raw:	Airway resistance
RV:	Residual volume
TLC:	Total lung capacity
TLM:	Total lung mass
TLV:	Total lung volume.

### Data Availability

The chest CT scans, pulmonary function tests, and patients' data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

### Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Authors' Contributions

Patricia Gomes Cytrangulo Marca, Telma Goldenberg, Fernanda Carvalho Queiroz Mello, Alysson Roncally Silva Carvalho, Alan Ranieri Medeiros Guimarães, Roberto Mogami, and Agnaldo José Lopes contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

### Acknowledgments

This study was supported by the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and the Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ).

### References

- [1] C. S. Haworth, J. Banks, T. Capstick et al., "British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)," *BMJ Open Respiratory Research*, vol. 4, no. 1, p. e000242, 2017.
- [2] R. Mogami, T. Goldenberg, P. G. C. de Marca, F. C. D. Q. Mello, and A. J. Lopes, "Pulmonary infection caused by *Mycobacterium kansasii*: Findings on computed tomography of the chest," *Radiologia Brasileira*, vol. 49, no. 4, pp. 209–213, 2016.
- [3] H.-Q. Chu, B. Li, L. Zhao et al., "Chest imaging comparison between non-tuberculous and tuberculosis mycobacteria in sputum acid fast bacilli smear-positive patients," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 19, no. 13, pp. 2429–2439, 2015.
- [4] J. E. Stout, W.-J. Koh, and W. W. Yew, "Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria," *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 45, pp. 123–134, 2016.
- [5] P. M. Cassidy, K. Hedberg, A. Saulson, E. McNelly, and K. L. Winthrop, "Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 49, no. 12, pp. e124–e129, 2009.
- [6] N. Wassilew, H. Hoffmann, C. Andrejak, and C. Lange, "Pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria," *Respiration*, vol. 91, no. 5, pp. 386–402, 2016.
- [7] C. Kim, S. H. Park, S. Y. Oh et al., "Comparison of chest CT findings in nontuberculous mycobacterial diseases vs. *Mycobacterium tuberculosis* lung disease in HIV-negative patients with cavities," *PLoS ONE*, vol. 12, no. 3, p. e0174240, 2017.
- [8] D. E. Griffith, T. Aksamit, B. A. Brown-Elliott et al., "An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 175, no. 4, pp. 367–416, 2007.
- [9] T. M. Rawson, A. Abbara, K. Kranzer et al., "Factors which influence treatment initiation for pulmonary non-tuberculous mycobacterium infection in HIV negative patients; a multicentre observational study," *Respiratory Medicine*, vol. 120, pp. 101–108, 2016.
- [10] M. M. Barreto and R. S. Rodrigues, "The importance of computed tomography of the chest in cases of suspected infection with nontuberculous mycobacteria (*Mycobacterium kansasii*)," *Radiologia Brasileira*, vol. 49, no. 4, p. V, 2016.
- [11] S. A. Rubin, "Tuberculosis and atypical mycobacterial infections in the 1990s," *RadioGraphics*, vol. 17, no. 4, pp. 1051–1059, 1997.
- [12] A. J. Lopes, R. Mogami, G. B. Camilo, D. C. Machado, P. L. Melo, and A. R. S. Carvalho, "Relationships between the pulmonary densitometry values obtained by CT and the forced oscillation technique parameters in patients with silicosis," *British Journal of Radiology*, vol. 88, no. 1049, Article ID 20150028, 2015.
- [13] G. B. Camilo, A. R. S. Carvalho, A. R. M. Guimarães et al., "Computed tomography airway lumen volumetry in patients with acromegaly: Association with growth hormone levels and lung function," *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, vol. 61, no. 5, pp. 591–599, 2017.
- [14] M. O. Wielpütz, O. Weinheimer, M. Eichinger et al., "Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 8, Article ID e73142, 2013.
- [15] T. Asakura, Y. Yamada, H. Namkoong et al., "Impact of cavity and infiltration on pulmonary function and health-related quality of life in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: A 3-dimensional computed tomographic analysis," *Respiratory Medicine*, vol. 126, pp. 9–16, 2017.
- [16] *Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia, and Other Aerobic Actinomycetes*, Clinical & Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2nd edition, 2011.
- [17] B. H. Culver, B. L. Graham, A. L. Coates et al., "Recommendations for a standardized pulmonary function report. an official american thoracic society technical statement," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 196, no. 11, pp. 1463–1472, 2017.
- [18] C. A. De Castro Pereira, T. Sato, and S. C. Rodrigues, "New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil," *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 33, no. 4, pp. 397–406, 2007.
- [19] J. A. Neder, S. Andreoni, A. Castelo-Filho, and L. E. Nery, "Reference values for lung function tests. I. Static volumes," *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 32, no. 6, pp. 703–717, 1999.
- [20] G. B. Camilo, A. R. S. Carvalho, D. C. Machado, R. Mogami, P. L. Melo, and A. J. Lopes, "CT pulmonary densitovolumetry in patients with acromegaly: A comparison between active disease and controlled disease," *British Journal of Radiology*, vol. 88, no. 1054, Article ID 20150315, 2015.
- [21] B. C. Stoel, H. A. Vrooman, J. Stolk, and J. H. C. Reiber, "Sources of error in lung densitometry with CT," *Investigative Radiology*, vol. 34, no. 4, pp. 303–309, 1999.
- [22] M. Staring, M. E. Bakker, J. Stolk, D. P. Shamonin, J. H. Reiber, and B. C. Stoel, "Towards local progression estimation of pulmonary emphysema using CT," *Medical Physics*, vol. 41, no. 2, p. 021905, 2014.
- [23] K. G. C. de Mello, F. C. Queiroz Mello, L. Borga et al., "Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993–2011," *Emerging Infectious Diseases*, vol. 19, no. 3, pp. 393–399, 2013.
- [24] D. R. Prevots, P. A. Shaw, D. Strickland et al., "Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 182, no. 7, pp. 970–976, 2010.
- [25] J. E. Moore, M. E. Kruijshaar, L. P. Ormerod, F. Drobniewski, and I. Abubakar, "Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006," *BMC Public Health*, vol. 10, article 612, 2010.
- [26] C. Zheng and C. H. Fanta, "Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infection in the immunocompetent host," *QJM: An*

- International Journal of Medicine*, vol. 106, no. 4, Article ID hct022, pp. 307–315, 2013.
- [27] N. Kwak, C. H. Lee, H.-J. Lee et al., “Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest,” *European Radiology*, vol. 26, no. 12, pp. 4449–4456, 2016.
- [28] D. Shitrit, G. L. Baum, R. Priess et al., “Pulmonary Mycobacterium kansasii infection in Israel, 1999-2004: Clinical features, drug susceptibility, and outcome,” *CHEST*, vol. 129, no. 3, pp. 771–776, 2006.
- [29] A. Matveychuk, L. Fuks, R. Priess, I. Hahim, and D. Shitrit, “Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* and other NTM infections,” *Respiratory Medicine*, vol. 106, no. 10, pp. 1472–1477, 2012.
- [30] C. D. Mottram, *Ruppel’s Manual of Pulmonary Function Testing*, Elsevier/Mosby, Maryland Heights, MO, USA, 10th edition, 2013.
- [31] K. Watanabe, M. Shinkai, M. Shinoda, and T. Kaneko, “Bronchial wash culture is less valuable in patients suspected to have nontuberculous mycobacteria lung disease for bilateral bronchiectasis with nodules,” *International Journal of Mycobacteriology*, vol. 7, no. 2, pp. 178–182, 2018.
- [32] H. Y. Park, B.-H. Jeong, H. R. Chon, K. Jeon, C. L. Daley, and W.-J. Koh, “Lung function decline according to clinical course in nontuberculous mycobacterial lung disease,” *CHEST*, vol. 150, no. 6, pp. 1222–1232, 2016.
- [33] A. J. Lopes and T. T. Mafor, “Correlations between small airway function, ventilation distribution, and functional exercise capacity in COPD patients,” *Lung*, vol. 192, no. 5, pp. 653–659, 2014.
- [34] S. C. Timmins, C. Diba, C. E. Farrow et al., “The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD,” *CHEST*, vol. 142, no. 2, pp. 312–319, 2012.
- [35] C.-T. Huang, Y.-J. Tsai, H.-D. Wu et al., “Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease,” *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 16, no. 4, pp. 539–545, 2012.

## APENDICE B – Alterações na tomografia computadorizada do tórax em pacientes com infecção pulmonar por *Mycobacterium kansasii*

Artigo Original

### Alterações na tomografia computadorizada do tórax em pacientes com infecção pulmonar por *Mycobacterium kansasii*\*

*Pulmonary infection caused by Mycobacterium kansasii: findings on computed tomography of the chest*

Roberto Mogami<sup>1</sup>, Telma Goldenberg<sup>2</sup>, Patricia Gomes Cytranguo de Marca<sup>3</sup>, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello<sup>4</sup>, Agnaldo José Lopes<sup>5</sup>

Mogami R, Goldenberg T, Marca PGC, Mello FCQ, Lopes AJ. Alterações na tomografia computadorizada do tórax em pacientes com infecção pulmonar por *Mycobacterium kansasii*. Radiol Bras. 2016 Jul/Ago;49(4):209-213.

**Resumo** **Objetivo:** Descrever os achados tomográficos de pacientes com diagnóstico de infecção pulmonar pelo *Mycobacterium kansasii*.

**Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo dos exames de tomografia computadorizada do tórax de 19 pacientes com infecção pulmonar pelo *M. kansasii*.

**Resultados:** Dos 19 pacientes avaliados, 10 (52,6%) eram do sexo masculino e 9 (47,4%) eram do sexo feminino. A média de idade do grupo foi 58 anos, com variação entre 33 e 76 anos. As alterações encontradas nos exames de tomografia computadorizada foram distorção arquitetural em 17 pacientes (89,5%), opacidades reticulares e bronquiectasias em 16 (84,2%), cavidades em 14 (73,7%), nódulos centrolobulares em 13 (68,4%), pequenas consolidações em 10 (52,6%), atelectasias e grandes consolidações em 9 (47,4%), bolhas subpleurais e enfisema em 6 (31,6%) e linfonodomegalias em 1 paciente (5,3%).

**Conclusão:** Houve predomínio de cavidades e do padrão de acometimento de pequenas e grandes vias aéreas. A doença de vias aéreas foi caracterizada por bronquiectasias e bronquiolites que se manifestaram como nódulos centrolobulares.

**Unitermos:** Infecções por micobactéria não tuberculosa; Tomografia computadorizada; Pulmão.

**Abstract** **Objective:** To describe the main tomography findings in patients diagnosed with pulmonary infection caused by *Mycobacterium kansasii*.

**Materials and Methods:** Retrospective study of computed tomography scans of 19 patients with pulmonary infection by *M. kansasii*.

**Results:** Of the 19 patients evaluated, 10 (52.6%) were male and 9 (47.4%) were female. The mean age of the patients was 58 years (range, 33–76 years). Computed tomography findings were as follows: architectural distortion, in 17 patients (89.5%); reticular opacities and bronchiectasis, in 16 (84.2%); cavities, in 14 (73.7%); centrilobular nodules, in 13 (68.4%); small consolidations, in 10 (52.6%); atelectasis and large consolidations, in 9 (47.4%); subpleural blebs and emphysema, in 6 (31.6%); and adenopathy, in 1 (5.3%).

**Conclusion:** There was a predominance of cavities, as well as of involvement of the small and large airways. The airway disease was characterized by bronchiectasis and bronchiolitis presenting as centrilobular nodules.

**Keywords:** Mycobacterium infections, nontuberculous; Tomography, X-ray computed; Lung/pathology.

### INTRODUÇÃO

As micobactérias não tuberculosas (MNTBs) são organismos onipresentes na natureza e causadores de infecções eventuais em pacientes imunocompetentes. Elas podem ser

divididas em dois grupos, de acordo com o padrão de crescimento: lento e rápido. As de crescimento lento incluem o *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare* (complexo *M. avium-intracellulare*) e o *Mycobacterium kansasii*. No grupo de crescimento rápido encontram-se o *Mycobacterium abscessus*, o *Mycobacterium fortuitum* e o *Mycobacterium chelonae*<sup>(1)</sup>.

As MNTBs são passíveis de isolamento na água, no solo, no leite e na carne animal. A infecção pode ser adquirida por inalação, ingestão e inoculação direta. No caso da infecção pelo *M. kansasii*, o reservatório principal ocorre na água de torneira e a contaminação se dá pela via aérea<sup>(2)</sup>. O curso da doença é crônico e indolente e o diagnóstico é difícil porque o isolamento do agente no lavado broncoalveolar pode

\* Trabalho realizado no Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca / Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1. Doutor, Professor Adjunto de Radiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Chefe do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Médica do Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca / Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Pós-graduanda de Radiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Doutora, Diretora do Instituto de Doenças do Tórax, Professora Associada de Pneumologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Doutor, Professor Adjunto de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Agnaldo José Lopes. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rua Araguaia, 1266, Bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 22745-271. E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com.

Recebido para publicação em 2/5/2015. Aceito, após revisão, em 14/7/2015.

representar apenas colonização da via aérea<sup>(3)</sup>. O tipo de MNTB mais encontrado é o complexo *M. avium-intracellulare*<sup>(4)</sup>, enquanto o segundo mais frequente é o *M. kansasii*<sup>(2,5)</sup>.

Inicialmente, foram identificados dois padrões de comprometimento pulmonar pelas MNTBs: 1) doença cavitária nos lobos superiores; e 2) doença nodular com bronquiectasias, principalmente no lobo médio e na língua<sup>(6)</sup>. O primeiro padrão era descrito de forma mais frequente na década de 1980 e simulava o aspecto clássico da tuberculose. Antes do advento da tomografia computadorizada (TC), alguns autores, como Zvetina et al.<sup>(7)</sup>, tentaram de forma equivocada estabelecer diferenças radiográficas entre as cavidades originadas por *M. kansasii* e *Mycobacterium tuberculosis*. O paciente típico deste padrão apresenta algum tipo de comorbidade (alcoolismo, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, bronquiectasias e fibrose pulmonar)<sup>(8)</sup>. O segundo padrão ocorre predominantemente em mulheres de meia-idade, não fumantes e que possuem tosse crônica e expectoração. Neste subtipo, condições que predisõem às MNTBs são incomuns. A doença é denominada por alguns como síndrome de Lady Windermere<sup>(9,10)</sup>. O padrão de nódulos e bronquiectasias foi considerado o mais comum por Jeong et al.<sup>(11)</sup>, numa revisão de exames de TC de 22 pacientes com MNTB. O achado histopatológico correspondente foi bronquiectasias e infiltrados inflamatórios bronquiolares e peribronquiolares, com ou sem a formação de granulomas. O acometimento pulmonar com bronquiectasias e sinais de bronquiolite não é específico de uma cepa de micobactéria<sup>(4,11)</sup>.

Além dos dois padrões acima referidos, Erasmus et al.<sup>(3)</sup> descreveram alterações clínicas e radiológicas em três grupos específicos de pacientes com infecção por MNTB: 1) nódulos em pacientes assintomáticos; 2) alterações torácicas em pacientes com acalasia; 3) alterações torácicas em pacientes imunocomprometidos. Neste último grupo, o padrão radiológico é um pouco diferente e os achados mais comumente encontrados são o acometimento intersticial (51,3%), as consolidações (37,5%), o derrame pleural (36,3%) e as linfonomegalias (31,3%)<sup>(12)</sup>. Matveychuk et al.<sup>(5)</sup> encontraram diferenças na apresentação radiológica entre as diversas infecções por MNTB. A presença de cavidades foi mais comum nas infecções por *M. kansasii*, assim como a localização das lesões nos lobos superiores e a unilateralidade do envolvimento pulmonar. Nesse estudo, o derrame pleural e a linfonomegalia mediastinal foram encontrados em poucos pacientes com infecção pelo *M. kansasii*<sup>(5)</sup>. Similarmente, Shitrit et al.<sup>(2)</sup> também encontraram predomínio de doença cavitária (54%) e acometimento principal nos lobos superiores (82%) em pacientes com infecção por *M. kansasii*. Nesses dois estudos os autores não observaram derrame pleural ou linfonomegalias em nenhum dos pacientes avaliados<sup>(2,5)</sup>. Entretanto, os estudos de Matveychuk et al.<sup>(5)</sup> e Shitrit et al.<sup>(2)</sup> utilizaram apenas a radiografia simples de tórax para descrever as anormalidades nesse grupo de pacientes.

Visto que a TC de tórax apresenta sensibilidade e especificidade diferentes da radiografia convencional, com uma melhor resolução espacial e uma maior discriminação de densidades<sup>(13,14)</sup>, torna-se fundamental avaliar seu papel no diagnóstico das anormalidades torácicas em pacientes com infecção por *M. kansasii*. Pelo nosso conhecimento, nenhum estudo prévio foi realizado em nosso meio no intuito de discriminar as alterações tomográficas nesses pacientes. Em razão da dificuldade para se estabelecer o diagnóstico das infecções pulmonares por MNTBs, o objetivo deste trabalho é descrever a frequência das alterações encontradas em exames de TC de tórax num grupo de pacientes com infecção pulmonar por *M. kansasii*.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados os exames de TC de tórax de 19 pacientes com infecção pulmonar comprovada pelo *M. kansasii*, atendidos em nossa instituição entre 2006 e 2014. O diagnóstico de infecção pulmonar pelo *M. kansasii* (e não apenas de contaminação) foi feito pela combinação de critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos, conforme recomendado pela American Thoracic Society<sup>(15)</sup>. A confirmação microbiológica foi obtida por meio dos seguintes métodos: 1) três culturas positivas com baciloscopias negativas ou duas culturas positivas e uma baciloscopia positiva em material de escarro; 2) uma baciloscopia positiva e cultura positiva ou apenas uma cultura positiva em material de lavado brônquico; 3) uma cultura positiva e/ou um exame anatomopatológico apresentando formação de granuloma inflamatório com ou sem baciloscopia positiva em biópsia pulmonar<sup>(16)</sup>. Os exames de TC, realizados em aparelhos diversos, tinham documentação dos cortes sequenciais em janela de parênquima (inclusive alta resolução) e mediastino, sem administração de meio de contraste venoso. A interpretação dos exames de TC foi realizada separadamente e de modo aleatório por um radiologista de tórax com mais de 10 anos de experiência na especialidade. As anormalidades foram definidas e adotadas segundo os critérios da Sociedade Fleischner<sup>(17)</sup> e do "Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax"<sup>(18)</sup>. Adicionalmente, para efeito de interpretação, as consolidações foram divididas em pequenas e grandes, tendo sido adotado o limite de corte de 3 cm para diferenciação do tamanho entre elas.

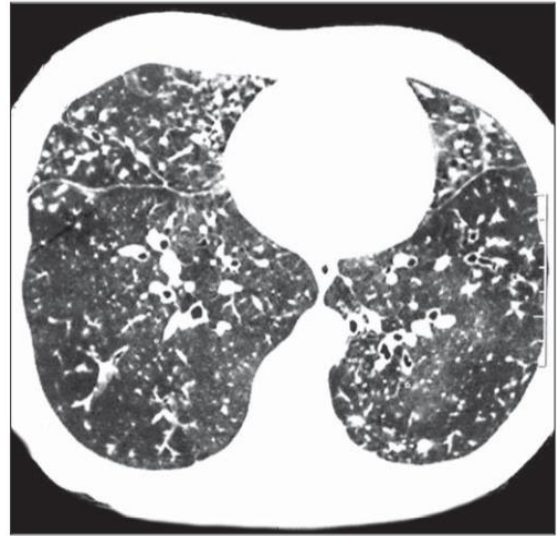
## RESULTADOS

A média de idade dos 19 pacientes foi 58 anos, com variação entre 33 e 76 anos. Deste grupo de pacientes, 10 eram do sexo masculino (52,6%) e 9 eram do sexo feminino (47,4%).

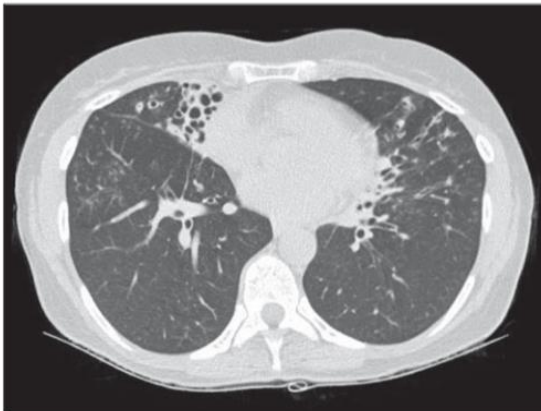
As principais alterações encontradas nas 19 TCs foram distorção arquitetural em 17 pacientes (89,5%) (Figura 1), opacidades reticulares em 16 (84,2%) (Figura 1), bronquiectasias em 16 (84,2%) (Figuras 2 e 3), cavidades em 14 (73,7%) (Figuras 4 e 5) e nódulos centrolobulares em 13



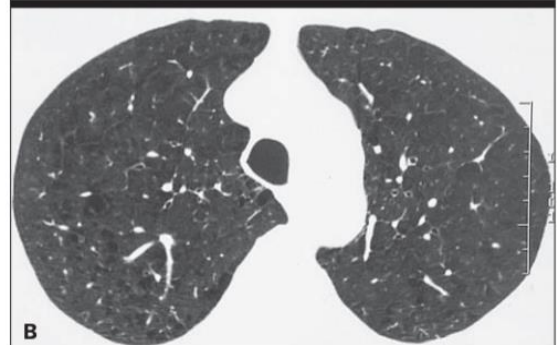
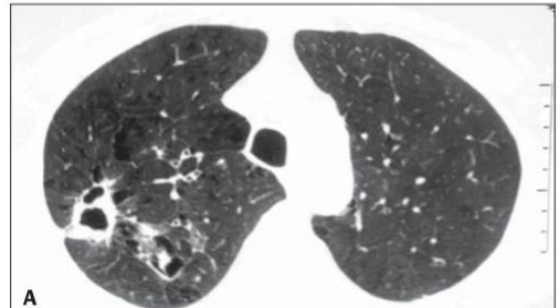
**Figura 1.** Perda de volume do pulmão esquerdo, com distorção arquitetural e opacidades reticulares.



**Figura 3.** Áreas de atenuação em mosaico e opacidades do tipo árvore em brotamento.



**Figura 2.** Bronquiectasias e nódulos nos lobos médio, inferior direito e língula. No lobo médio, notar também atelectasia e distorção arquitetural por destruição do parênquima pulmonar.



**Figura 4. A:** Cavidade no lobo superior direito associada a sinais de enfisema centrolobular. **B:** Após o tratamento bem sucedido, houve desaparecimento da cavidade.

(68,4%) (Figuras 2 e 3). Outras alterações foram pequenas consolidações ( $\leq 3$  cm) em 10 casos (52,6%) (Figura 6), atelectasias em 9 (47,4%) (Figura 1), grandes consolidações ( $> 3$  cm) em 9 (47,4%) (Figura 5), bolhas subpleurais em 6 (31,6%), enfisema em 6 (31,6%) (Figura 4) e linfonomegalias em 1 caso (5,3%).

Houve predominância das bronquiectasias nos lobos superiores em 10 casos (52,6%). Estas anormalidades foram observadas nos lobos inferiores em 6 casos (31,6%) e no lobo médio/língula em 3 casos (15,8%). Quanto ao padrão nodular, um paciente (5,3%) apresentou nódulos calcificados e os demais (94,7%) apresentaram nódulos centrolobulares por preenchimento de bronquíolos (bronquiolites infecciosas).

Em relação às cavidades, 12 pacientes (85,7%) apresentaram estas lesões nos lobos superiores e apenas 2 pacientes (14,3%) as apresentaram nos lobos inferiores. Não foram identificadas cavidades no lobo médio ou na língula.



Figura 5. Consolidação e cavidade no pulmão esquerdo.

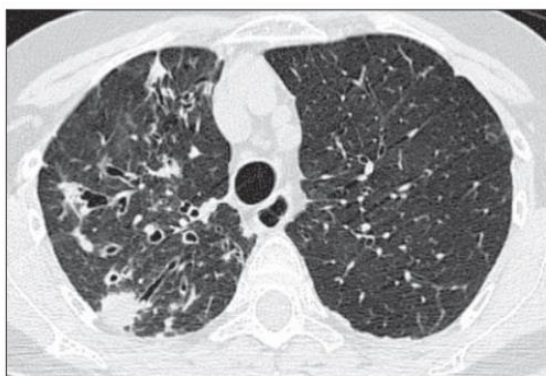


Figura 6. Consolidações subsegmentares e bronquiectasias.

## DISCUSSÃO

A avaliação das infecções pulmonares por TC tem sido motivo de uma série de publicações recentes na literatura radiológica nacional<sup>(19-24)</sup>. No presente estudo, a avaliação das alterações encontradas nos exames de TC mostra que os principais achados, em ordem de frequência, foram os seguintes: distorção arquitetural, alterações no interstício, cavidades e nódulos centrolobulares. É sabido que a literatura descreve dois padrões principais de acometimento pelas MNTBs: cavidades nos lobos superiores (semelhante à tuberculose) e bronquiectasias/bronquiolites<sup>(6,7,9,10)</sup>. Nossa casuística mostra uma frequência semelhante dos dois tipos de comprometimento, diferentemente do estudo de Takahashi et al.<sup>(25)</sup>, os quais, numa amostra de 29 pacientes com infecção por *M. kansasii* avaliados pela TC, identificaram lesões cavitárias em 83% dos casos e bronquiectasias em apenas 27,6% dos casos. É possível que as diferentes frequências de comorbidades e taxas de prevalência da tuberculose entre as populações dos dois estudos expliquem, ao menos em parte, as discrepâncias nos resultados.

Alguns autores denominam o padrão de acometimento preferencial das vias aéreas como síndrome de Lady Windermere, quando as bronquiectasias ocorrem no lobo médio e língula e estão associadas a MNTBs<sup>(9,10)</sup>. Esta síndrome foi descrita inicialmente em 1992 por Reich et al.<sup>(26)</sup>, que a associaram com as características clínicas inspiradas na personalidade da protagonista da obra de Oscar Wilde “O leque da Lady Windermere”, que mascarava sua tosse por razões sociais (vergonha de tossir e expectorar). Na síndrome de Lady Windermere, além das bronquiectasias múltiplas, há um padrão radiológico de nódulos centrolobulares e árvore em brotamento; a supressão voluntária da tosse, levando a um processo inflamatório inespecífico, em local de difícil drenagem, possivelmente seja a explicação de sua patogenia<sup>(27,28)</sup>. Em nossa casuística, no entanto, o predomínio das bronquiectasias ocorreu nos lobos superiores (52,6%). Esta distribuição se mostra diferente de alguns relatos de bronquiectasias em *M. kansasii* e complexo *M. avium-intracellulare* encontrados na literatura<sup>(5,6)</sup>.

A alta frequência de distorção arquitetural vista nos exames de TC no presente estudo pode ser decorrente da própria MNTB ou secundária a outras comorbidades que podem provocar fibrose, como a tuberculose. A TC pode identificar modificações arquiteturais que, no exame radiológico convencional, se confundem com bronquiectasias e áreas de fibrose. Ademais, a TC demonstra com nitidez as características importantes das cavidades, como os contornos, a espessura da parede e o seu conteúdo. Neste estudo, assim como descrito por outros investigadores<sup>(26)</sup>, houve predomínio maciço (85,7%) das lesões cavitárias nos lobos superiores em relação aos inferiores.

Por meio da TC, constatamos um percentual elevado de pacientes com grandes consolidações (47,4%) e com pequenas consolidações (52,6%). As grandes consolidações foram definidas como tendo tamanho acima de 3 cm e representam, possivelmente, lesões que confluíram e se estenderam para regiões mais extensas do parênquima pulmonar. No seguimento desses pacientes, observa-se, em alguns casos, a piora das alterações tomográficas pela confluência dessas consolidações<sup>(3)</sup>.

De modo semelhante ao estudo de Takahashi et al.<sup>(25)</sup>, o presente trabalho observou baixa incidência de linfonodomegalias e lesões pleurais. Em nosso meio, em que a incidência de tuberculose é muito alta, esta é uma informação importante. Isto se deve ao fato de que o encontro de acometimento pleural ou aumento de volume de linfonodos torna menos provável o diagnóstico de MNTB, e na suspeita concomitante de tuberculose, é mais plausível esta segunda condição, a de associação dessas duas doenças.

Apesar de a doença pulmonar obstrutiva crônica ser um fator predisponente à infecção por MNTB, observou-se baixa prevalência de lesões enfisematosas (31,6%) e bolhas subpleurais (31,6%) na TC. A literatura, em grande parte, não cita estes achados nos exames radiológicos de *M. kansasii*<sup>(26)</sup>. Song et al.<sup>(29)</sup> também atribuíram a baixa prevalência de

bolhas (11%) e enfisema (32%) a uma casuística de pacientes com infecção pulmonar por *M. avium-intracellulare*.

É pertinente uma análise crítica dos resultados do presente estudo e de suas limitações. Primeiro, como este foi um estudo retrospectivo baseado em exames realizados em diversas instituições, nem sempre as documentações contavam com as imagens em apneia expiratória, o que seria importante para avaliar aprisionamento aéreo e, consequentemente, bronquiólites de forma indireta. Segundo, a revisão dos achados na TC foi feita apenas por um radiologista, o que torna os resultados suscetíveis a viés. Terceiro, não foram avaliadas as correlações entre os achados tomográficos e os achados clínicos e de função pulmonar. Apesar dessas limitações, acreditamos que os resultados trazem uma importante contribuição, uma vez que há poucos estudos sobre os achados tomográficos nesse grupo de pacientes. Investigações futuras poderão confirmar nossas observações usando uma análise estatística com amostra maior, um grupo controle e o acompanhamento longitudinal desses pacientes.

Em conclusão, no grupo de 19 pacientes com infecção pulmonar pelo *M. kansasii* houve predomínio de cavidades e do padrão de acometimento de pequenas e grandes vias aéreas (caracterizado por bronquiectasias e alterações por preenchimento de bronquíolos).

#### Agradecimento

À Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj), pelo apoio financeiro por meio do projeto E-26/110.255/2014.

#### REFERÊNCIAS

- Figueiredo CM. Micobactérias atípicas. In: Silva CIS, D'Ippolito G, Rocha AJ, editores. Tórax. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2010. p. 271-6.
- Shitrit D, Baum GL, Priess R, et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome. *Chest*. 2006;129:771-6.
- Erasmus JJ, McAdams HP, Farrell MA, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: radiologic manifestations. *Radiographics*. 1999;19:1487-505.
- Koh WJ, Lee KS, Kwon OJ, et al. Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. *Radiology*. 2005;235:282-8.
- Matveychuk A, Fuks L, Priess R, et al. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* and other NTM infections. *Respir Med*. 2012;106:1472-7.
- Rubin SA. Tuberculosis and atypical mycobacterial infections in the 1990s. *Radiographics*. 1997;17:1051-9.
- Zvetina JR, Demos TC, Maliwan N, et al. Pulmonary cavitations in *Mycobacterium kansasii*: distinction from *M. tuberculosis*. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143:127-30.
- Wickremasinghe M, Ozerovitch LJ, Davies G, et al. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2005;60:1045-51.
- Kasthoori JJ, Liam CK, Wastie ML. Lady Windermere syndrome: an inappropriate eponym for an increasingly important condition. *Singapore Med J*. 2008;49:e47-9.
- Hartman TE, Jensen E, Tazelaar HD, et al. CT Findings of granulomatous pneumonitis secondary to *Mycobacterium avium-intracellulare* inhalation: "hot tub lung". *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1050-3.
- Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology*. 2004;231:880-6.
- dos Santos RP, Scheid KL, Willers DM, et al. Comparative radiological features of disseminated disease due to *Mycobacterium tuberculosis* vs non-tuberculosis mycobacteria among AIDS patients in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2008;8:24.
- Elicker B, Pereira CA, Webb R, et al. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol*. 2008;34:715-44.
- Rodrigues RS, Marchiori E. Tomografia de alta resolução do tórax: padrões básicos. In: Santos AASMD, Nacif MS, editores. Radiologia e diagnóstico por imagem: aparelho respiratório. Rio de Janeiro, RJ: Rubio; 2004. p. 29-50.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367-416.
- Haddad DJ, Ide J, Ferrazoli L, et al. Micobacterioses: recomendações para o diagnóstico e tratamento. São Paulo, SP: Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo; 2005.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697-722.
- Silva CIS, Marchiori E, Souza Júnior AS, et al. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. *J Bras Pneumol*. 2010;36:99-123.
- Zanetti G, Nobre LF, Mançano AD, et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis [Which is your diagnosis?]. *Radiol Bras*. 2014;47(1):xi-xiii.
- Fernandes MC, Zanetti G, Hochegger B, et al. *Rhodococcus equi* pneumonia in an AIDS patient [Which is your diagnosis?]. *Radiol Bras*. 2014;47(3):xi-xiii.
- Nishiyama KH, Falcão EAA, Kay FU, et al. Acute tracheobronchitis caused by *Aspergillus*: case report and imaging findings. *Radiol Bras*. 2014;47:317-9.
- Ceratti S, Pereira TR, Velludo SF, et al. Pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis undergoing immunosuppressive treatment: case report. *Radiol Bras*. 2014;47:60-2.
- Lachi T, Nakayama M. Radiological findings of pulmonary tuberculosis in indigenous patients in Dourados, MS, Brazil. *Radiol Bras*. 2015;48:275-81.
- Guimarães MD. Pulmonary tuberculosis in Brazilian indians: a picture of this context depicted through radiography [Editorial]. *Radiol Bras*. 2015;48(5):v-vi.
- Takahashi M, Tsukamoto H, Kawamura T, et al. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: CT findings in 29 cases. *Jpn J Radiol*. 2012;30:398-406.
- Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest*. 1992;101:1605-9.
- Reich JM. Pathogenesis of Lady Windermere syndrome. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:1-2.
- Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al. Pulmonary manifestations of *Mycobacterium intracellulare*. *AJR Am J Roentgenol*. 1979;133:59-66.
- Song JW, Koh WJ, Lee KS, et al. High-resolution CT findings of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1070.