

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS
DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA
TESE DE DOUTORADO**

LEANDRO GENEHR FRITSCHER

**INFECÇÃO POR MICOBACTÉRIA NÃO TUBERCULOSA
COMO CAUSA DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE**

**PORTO ALEGRE
2011**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
TESE DE DOUTORADO**

LEANDRO GENEHR FRITSCHER

**INFECÇÃO POR MICOBACTÉRIA NÃO TUBERCULOSA
COMO CAUSA DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE**

PORTO ALEGRE, 2011.

Leandro Genehr Fritscher

**INFECÇÃO POR MICOBACTÉRIA NÃO TUBERCULOSA
COMO CAUSA DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE**

Tese de doutorado apresentado como requisito para obtenção do Grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Cezar Fritscher

Coorientador:

Prof. Dr. José Miguel Chatkin

PORTO ALEGRE, 2011.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

F919i Fritscher, Leandro Genehr

Infecção por micobactéria não tuberculosa como causa de asma de difícil controle / Leandro Genehr Fritscher. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

52 f.: tab. Inclui um artigo científico já publicado, antes de impresso: Fritscher LG, Marras TK, Bradi AC, Fritscher CC, Balter MS, Chapman KR. Non-tuberculous mycobacterial (NTM) infection as a cause of difficult-to-control asthma: a case control study. Chest. 2010 Sep 9. [Epub ahead of print]

Orientador: Prof. Dr. Carlos Cezar Fritscher.
Coorientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Doutorado em Clínica Médica.

1. ASMA/terapia. 2. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. 3. INFECÇÕES POR MYCOBACTERIUM. 4. PNEUMOPATIAS/fisiopatologia. 5. ESTUDOS DE CASOS E CONTROLES. I. Fritscher, Carlos Cezar. II. Chatkin, José Miguel. III. Título.

C.D.D. 616.23
C.D.U. 616.248:616.981.2(043.2)
N.L.M. WC 302

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Renata, pelo amor e apoio permanente que recebi durante todo o tempo.

Aos meus pais, Cezar e Angélica, pelos exemplos que me deram na vida pessoal e acadêmica.

Ao Dr. Noe Zamel, pela oportunidade que me deu de fazer pós-graduação na Universidade de Toronto e por sua enorme capacidade de ajudar a todos os brasileiros que passam por lá.

Ao meu orientador na Universidade de Toronto, Dr. Kenneth Chapman, pelos ensinamentos e entusiasmo em dar andamento a esse trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANCA	Anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
BACTEC MGIT 960	Tubo indicador de crescimento de micobactéria não radiométrico
BBL MGIT OADC	Ácido oléico, albumina, dextrose e catalase
BBL MGIT PANTA	Polimixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetropim e azlocilina
CDC	Centro de Controle de Doenças
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
IFN-β	Interferon beta
IFNγ	Interferon gamma
IgA	Imunoglobulina A
IL-12	Interleucina 12
MNT	Micobactéria não tuberculosa
NALC	N-acetil-L-cisteína
NaOH	Hidróxido de alumínio
PC 20	Concentração de metacolina provocadora de queda de 20% do volume expirado forçado no primeiro segundo

PCR	Reação em cadeia da polimerase
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
TNFα	Fator de necrose tumoral
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE TABELA

Table e1. Microbiology, Radiology and Follow up	41
--	-----------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1. 1 INFECÇÃO POR MICOBACTÉRIA NÃO TUBERCULOSA.....	10
1.1.1 Aspectos gerais.....	10
1.1.2 Patogenicidade e fatores de risco	11
1.1.3 Quadro clínico e diagnóstico.....	13
1.2 ASMA GRAVE	16
1.2.1 Aspectos gerais.....	16
1.2.2 Investigação na asma grave.....	17
1.3 DISFUNÇÃO DO EPITÉLIO RESPIRATÓRIO NA ASMA	19
1.4 ASMA E INFECÇÕES	21
2 RACIONAL DO ESTUDO	26
3 MÉTODOS	27
3.1 DELINEAMENTO	27
3.2 AMOSTRA	27
3.3 TESTES DE MICROBIOLOGIA.....	31
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
3.5 ÉTICA	33
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1 ARTIGO.....	35
4.2 TABELA 1	41

4.3 CARTA AO EDITOR.....	42
4.4 RESPOSTA À CARTA AO EDITOR.....	43
5 PERSPECTIVAS FUTURAS	44
6 REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

Asma é uma doença extremamente prevalente que afeta pessoas de todas as idades, sendo um problema de saúde pública sério no mundo inteiro. Quando inadequadamente controlada pode trazer graves limitações na qualidade de vida do indivíduo, sendo, algumas vezes, fatal.¹ Evidências recentes vêm demonstrando que asmáticos têm suscetibilidade maior ao desenvolvimento de inúmeros tipos de infecções virais e bacterianas, porém infecções por micobactéria não tuberculosa (MNT) não haviam sido até então descritas em indivíduos com asma.^{2,3}

1.1 INFECÇÃO POR MICOBACTÉRIA NÃO TUBERCULOSA

1.1.1 Aspectos gerais

Micobactérias não tuberculosas são um grupo de mais de 100 espécies de bactérias que vivem no solo e na água e que exibem patogenicidade variada.⁴

A incidência de infecção por MNT vem aumentando no mundo todo, tanto na população com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) como na população imunocompetente. Novas formas de apresentação vêm sendo descritas em diferentes cenários e com manifestações clínicas diversas.⁵

MNT estão amplamente distribuídas no meio ambiente com altas taxas de isolamento em diferentes partes do mundo.^{6,7} Os organismos podem ser encontrados no solo e na água, tanto na água natural como na água tratada. A transmissão parece prover a partir dessas fontes, sendo, até hoje, desconhecida a transmissão pessoa-a-pessoa.⁸

Infecções por MNT têm sido vistas na maior parte dos países desenvolvidos, com incidências que variam entre 1 a 1.8 casos por 100.000 habitantes ao ano. A estimativa real de casos, no entanto, é difícil, visto que a mesma não é de notificação compulsória na maioria dos países. Na maior parte dos laboratórios norte-americanos a prevalência de culturas com MNT supera a de micobactéria tuberculosa.⁵

1.1.2 Patogenicidade e fatores de risco

A infecção por micobactéria inicia quando ela adere à matriz extracelular de um epitélio danificado.⁹ Estudos *in vitro* em tecidos humanos demonstraram que MNT tem capacidade de aderir apenas a epitélio danificado, ao contrário da micobactéria tuberculose, que pode aderir à mucosa intacta. Mau funcionamento da imunidade local parece ser o fator preponderante, algo visto em uma série de doenças pulmonares

crônicas. Fatores que comprometem a imunidade local incluem composição anormal do líquido de superfície da via aérea, inadequada eliminação de secreções, composição anormal do escarro e dano à via aérea causado por inflamação persistente.^{10,11}

Em pacientes não imunocomprometidos por SIDA, inúmeros fatores de risco têm sido identificados para infecção por MNT, incluindo alterações imunológicas, modificações provocadas por bloqueio do fator de necrose tumoral, morfologias corporais específicas e doenças pulmonares estabelecidas.⁴

As micobactérias, ao atingirem o pulmão do hospedeiro, são inicialmente fagocitadas por macrófagos, que respondem com a produção de interleucina 12 (IL-12), que por sua vez, estimula a liberação de interferon gamma (IFN γ). Este último, ativa neutrófilos e macrófagos para destruir patógenos intracelulares, incluindo micobactérias. MNT causando doença disseminada é resultante de um defeito imunológico, seja adquirido como na SIDA, ou genético, causados por defeitos na cascata IL-12/ IFN γ .^{5;12}

Uma das formas de atuação do IL-12/IFN γ se dá pela suprarregulação do fator de necrose tumoral (TNF α), realizada predominantemente por macrófagos e monócitos. Agentes terapêuticos bloqueadores do TNF α aumentam em muito a chance de pacientes com tuberculose latente de terem uma reativação endógena da doença. Esses mesmos agentes aumentam a possibilidade de infecções por fungos como o histoplasma e coccideoide, acreditando-se também que possam vir a aumentar a chance de infecções por MNT.¹³⁻¹⁵

Mulheres com infecções pulmonares por MNT com manifestações radiológicas, que incluem nódulos e bronquiectasias, sem doenças pulmonares prévias, têm sido

reconhecidas como um grupo distinto que possui algumas características morfológicas em comum. Geralmente são mulheres brancas, na pós-menopausa, que podem apresentar escoliose, pectus excavatum, prolapso mitral e hipermotilidade de articulações. Esse fenótipo característico que foi descrito como “Síndrome de Lady de Windermere” pode representar ou estar associado à predisposição genética que leve à infecção por MNT. Alternativamente, essa morfologia pode, talvez, por alterações na drenagem brônquica de muco, ou por drenagem mucociliar ineficiente, influenciar a suscetibilidade à MNT.¹⁶

O mais importante fator predisponente para infecções por MNT é a presença de doença pulmonar estrutural. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística, bronquiectasias, pneumoconiose, tuberculose prévia, proteinose alveolar e desordens da motilidade esofágica têm sido descritas freqüentemente como fatores de risco para MNT.⁵ Asma não havia sido descrita, até o momento, como um fator de risco para tal infecção, como se abordará nesse trabalho.

1.1.3 Quadro clínico e diagnóstico

Doença pulmonar crônica é a manifestação mais comum da micobactéria não tuberculosa. *Micobacterium avium*, *kansasii* e *abscessus* são os germes mais comuns nos Estados Unidos, sendo que no Canadá e Europa, o *Micobacterium xenopii* também tem presença marcante.⁵

Os sintomas da infecção respiratória são variáveis e pouco específicos. No entanto, quase todos os pacientes têm tosse crônica e recorrente. Outros sintomas incluem a produção de escarro, fadiga, mal estar, falta de ar, febre, hemoptise, dor torácica e perda de peso. Sintomas constitucionais são progressivamente mais frequentes, à medida que a doença evolui. Muitas das dificuldades em reconhecimento da doença se dão pelo fato de os sintomas da mesma se confundirem com sintomas das doenças preexistentes (ex. DPOC e bronquiectasias).⁵

As manifestações radiológicas geralmente ocorrem por um padrão fibrocavitário ou caracterizado por nódulos e bronquiectasias. O padrão fibrocavitário é semelhante à tuberculose, com predomínio em campos pulmonares superiores, porém, muitas vezes com cavidades mais finas e menos opacidades circunjacentes, disseminação mais contígua e menos broncogênica do que na tuberculose, e com envolvimento mais marcante da pleura adjacente. O padrão nodular/ bronquiectático, geralmente, predomina em campos pulmonares médios e inferiores e se caracteriza pela presença de bronquiectasias múltiplas nesses locais com nódulos, geralmente, centrilobulares.⁵

Para a confirmação do diagnóstico é imprescindível a obtenção de culturas positivas. O diagnóstico empírico não é recomendado. As micobactérias são encontradas naturalmente no meio ambiente, sendo possível a existência de falsos positivos por contaminação da amostra. A presença única de cultura positiva no escarro, dessa forma, não permite fazer um diagnóstico definitivo. Recomenda-se assim a coleta de três amostras de escarro em dias alternados. Na ausência de escarro, o mesmo pode ser induzido com nebulizações hipertônicas. Outra alternativa é a broncoscopia com coleta de lavado brônquico ou broncoalveolar.⁵

Os critérios para confirmação do diagnóstico de infecção por MNT incluem, inicialmente, a presença de sintomas compatíveis com a doença, assim como achados radiológicos característicos associado à confirmação microbiológica, que ocorre mediante o preenchimento de um dos três critérios abaixo:⁵

1. Presença de duas culturas positivas em duas amostras de escarro.
2. Cultura positiva em lavado brônquico ou broncoalveolar.
3. Biópsia pulmonar aberta ou transbrônquica com alterações microbiológicas características (ex. presença de granulomas) com cultura positiva para MNT no material da biópsia, amostra de escarro ou lavado brônquico.

A confirmação do diagnóstico pelos critérios acima não indica, por si só, a necessidade de instituição do tratamento. Essa decisão deve ser tomada levando em conta os riscos e benefícios potenciais do tratamento para cada indivíduo de forma individualizada.

Existe ainda um questionamento, se a presença da micobactéria necessariamente indica infecção, ou se há casos de colonização. É possível que em alguns pacientes com doença crônica os sintomas sejam decorrentes dela e não da MNT, indicando colonização. No entanto, acredita-se que na maior parte das vezes trate-se de fato de uma infecção indolente com baixa patogenicidade e lentamente progressiva, cujas manifestações clínicas podem ocorrer com o passar do tempo. Faltam, ainda, estudos adequados que esclareçam essa situação.

1.2 ASMA GRAVE

1.2.1 Aspectos gerais

A maior parte dos pacientes com asma tem doença leve à moderada que é bem controlada com uma combinação de medicamentos antiinflamatórios, especialmente corticosteroides e broncodilatadores de longa ação. No entanto, em torno de 10% dos pacientes permanecem sintomáticos, apesar de tratamento com altas doses de medicamentos. Uma proporção significativa dos pacientes, caracterizados como tendo asma grave, tem na verdade uma doença que é eminentemente tratável, mas que se mantém maldiagnosticada, subdiagnosticada ou subtratada.¹⁷

A definição de asma grave, também chamada de asma de difícil controle ou asma refratária, é de certa forma, arbitrária, baseando-se na opinião de especialistas e traduzida através de consensos. A definição pelo consenso da *American Thoracic Society* (ATS)¹⁸ considera como tendo asma grave aqueles pacientes que necessitam corticosteroide oral ou altas doses de corticosterides inalatórios para manterem-se controlados, assim como pacientes com sintomas persistentes de asma, apesar de terapia de manutenção adequada. A definição de asma refratária se aplica a pacientes que permanecem de difícil controle apesar de reavaliação extensa do diagnóstico e manejo, e que tenham sido observados por médico especialista em asma por um período mínimo de seis meses.¹⁸

Na maioria dos casos, múltiplos fatores são responsáveis pela asma de difícil controle. A maior parte dos fatores de risco que contribuem para a cronicidade da doença são também fatores desencadeantes de pioras sintomáticas e exacerbações, indicando interações complexas com o ambiente. O estudo “ENFUMOSA”¹⁹ descreve que 60% dos pacientes com asma grave são atópicos para alérgenos perenes. No entanto, mesmo na presença de atopia, a asma severa é menos dependente de exposição aeroalérgica, sendo que outros fatores ambientais, como infecções e exposição a poluentes ambientais, assumem maior importância.²⁰

1.2.2 Investigação na asma grave

Na investigação de asma grave, vários aspectos devem ser pesquisados.^{17;18} Reavaliação do diagnóstico é parte essencial da investigação e deve começar com espirometria, testes de reversibilidade e/ ou testes de broncoprovocação para, de forma objetiva, confirmar limitação variável ao fluxo aéreo e/ ou hiperresponsividade brônquica.

Avaliação extensa quanto a exposições ambientais deve ser feita. A contribuição de exposição continuada a agentes sensibilizantes no trabalho ou escola deve ser considerada, com a adoção de eventuais medidas preventivas para evitar tais exposições. O tabagismo é outro fator de extrema importância que contribui para uma resposta inadequada ao tratamento com corticosteroides.²¹

A adesão ao tratamento é frequentemente um fator de suma importância e deve ser investigada e revisitada a cada consulta, apesar de que a melhor forma de identificar e manejar baixa adesão, ainda não está definida.^{22,23} A técnica inalatória inadequada deve ser reconhecida e corrigida antes que uma definição de asma, grave ou refratária, seja estabelecida.²⁴

Medicações como aspirina e antiinflamatório não esteroides podem desencadear exacerbações em um grande subgrupo de pacientes com asma grave. Betabloqueadores devem ser evitados, mesmo em situações de uso tópico como, por exemplo, no tratamento de glaucoma.²⁴

Fatores psicossociais, como depressão, ansiedade e alterações comportamentais, podem contribuir ou ser uma consequência da asma grave. Disfunção de cordas vocais deve ser sempre um diagnóstico a ser buscado nessas situações.²⁴

Comorbidades devem avaliadas, pois podem ser um fator complicador. Doença rinossinusal grave e refluxo gastresofágico estão entre as condições mais comumente associadas, apesar de o papel real do refluxo estar ainda sendo debatido. Obesidade e apneia obstrutiva do sono são outros fatores com potencial importância.²⁴

Outras doenças confundidoras ou agravantes devem ser também consideradas. Aspergilose broncopulmonar alérgica, síndrome de Churg-Strauss, bronquiolite obliterante e deficiência de alfa-1-antitripsina são formas raras, mas importantes a serem consideradas, devido às implicações terapêuticas e particularidades prognósticas. A deficiência de imunoglobulinas deve ser considerada em pacientes com história de infecções repetidas do trato respiratório.¹⁸

O adequado manejo de pacientes com asma grave depende, em muito, da correta avaliação desses fatores, sendo que a presença de outros ou novos agravantes deve, constantemente, estar sendo considerada pelo médico especialista nessa doença.

1.3 DISFUNÇÃO DO EPITÉLIO RESPIRATÓRIO NA ASMA

Asma é uma desordem inflamatória das vias aéreas e existem evidências crescentes para um papel importante do epitélio respiratório no orquestramento da resposta inflamatória ao interagir com múltiplos fatores ambientais e produzir um cenário de injúria crônica, envolvendo dano tecidual e reparo inadequado. Essas alterações crônicas no epitélio respiratório podem levar a dano estrutural permanente com reestruturação da via aérea, que, muitas vezes, perde sua capacidade de retornar a um calibre e morfologia normal, chamado de remodelamento da via aérea.²⁵

Parte dessa resposta anormal é consequência de uma função protetora inadequada causada pela ruptura primária das junções epiteliais que permitem que substâncias inalatórias passem de forma mais fácil pela parede da via aérea e interajam com células imunológicas e inflamatórias.²⁶

Comunicações aberrantes do epitélio danificado levam à geração de fatores de crescimento que interagem com os tecidos subjacentes, promovendo respostas remodeladoras na via aérea e um fenótipo de inflamação mais crônica e persistente. Essas alterações relacionadas ao remodelamento, somadas a alterações na lâmina basal

epitelial e alterações na secreção de muco, são vistos de forma mais expressiva em asmáticos mais graves.²⁵

Existe uma interdependência entre células do epitélio com fibroblastos, músculo liso, microvascularização e rede neural que pode explicar porque a inflamação crônica persiste mesmo sem um estímulo ambiental óbvio no espectro mais severo e crônico da asma, e por que existe uma resposta terapêutica incompleta a agentes antiinflamatórios.²⁷

Como consequência desse desarranjo no epitélio, existe uma capacidade inadequada de produção de uma série de mediadores, entre eles, o interferon, que pode levar à suscetibilidade maior de infecções virais e, talvez, bacterianas. Encarar a asma como uma doença com função de barreira inadequada abre novas oportunidades para intervenções terapêuticas, assim como ressalta o fato de que outros agentes ambientais, como os agentes infecciosos, podem induzir essas alterações ou aproveitarem-se delas para causar mais dano tecidual.²⁵

Dessa forma, percebe-se a complexidade que envolve as alterações do epitélio respiratório na asma, assim como suas potenciais consequências com relação a riscos para infecções.

1.4 ASMA E INFECÇÕES

Além de alérgenos e agentes irritativos do meio ambiente, a via aérea dos asmáticos é, particularmente, suscetível a infecções por vírus respiratórios, sendo eles responsáveis por cerca de 40 a 80% das exacerbações por asma em adultos e crianças.¹⁷ Infecções virais são importantes, tanto na patogenicidade da asma como na indução de exacerbações da asma.

Estudos prospectivos, de longa duração, demonstraram que a infecção por vírus respiratório sincicial é um fator de risco independente para o desenvolvimento de sibilância nos primeiros dez anos de vida.^{28,29}

Os indivíduos com asma têm suscetibilidade aumentada a infecções por rinovírus, sendo elas mais severas e com curso mais prolongado nesses pacientes. Em asmáticos, essas infecções trazem reduções mais importantes na função pulmonar do que em indivíduos não asmáticos.³⁰

Os mecanismos dessa suscetibilidade aumentada são pouco entendidos, mas um mecanismo recentemente descrito parece ter papel preponderante. Células epiteliais brônquicas de asmáticos, infectadas *in vitro*, demonstraram replicar rinovírus eficientemente, enquanto células de indivíduos normais foram praticamente resistentes à infecção.³¹ Interferon-beta (IFN- β) é a citocina responsável pelo início da apoptose e eliminação viral nas células epiteliais normais, assim como pela ativação de amplos mecanismos de proteção antivirais. A permissividade aumentada à replicação de rinovírus, em células asmáticas, foi relacionada à deficiência significativa na produção

de IFN- β nos asmáticos, sendo que a reposição de IFN- β a essas células trouxe resistência a infecções, da mesma forma do que ocorre com células normais.³¹

A produção de interferon lambda está também reduzida no epitélio do asmático e em monócitos e macrófagos infectados com vírus, sugerindo que haja deficiência genérica na produção de interferon em asmáticos. Essa deficiência mais ampla, talvez seja o fator preponderante a levar o asmático a ter suscetibilidade aumentada a infecções virais comuns, mas, também, possivelmente a infecções por outros germes.³²

Não apenas à vírus, o asmático parece ser mais suscetível. Estudo recente demonstrou, de forma clara, que os asmáticos têm suscetibilidade aumentada para doença pneumocócica invasiva.³³ Os motivos, para tal suscetibilidade, não foram definidos no trabalho, mas especulou-se que as alterações no epitélio do asmático possam levar à dificuldade em remoção de bactérias patogênicas. O epitélio respiratório e tecido submucoso de pacientes com asma exibem deposição de colágeno anormal e hiperplasia de células caliciformes.³⁴ Esta hiperplasia leva à produção aumentada de mucina e alterações no muco secretado, resultando em anormalidades na viscosidade e remoção mucociliar da via aérea, aumentando a produção de escarro e a obstrução da via aérea. Essa remoção ineficiente de debris da via aérea pode servir de foco para infecção localizada que pode, então, levar à infecção pneumocócica invasiva.

Infecções do trato respiratório inferior com bactérias atípicas, como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae*, têm sido debatidas como uma área clínica de significativa importância na asma. Biscione e colaboradores³⁵ mostraram que 6.4% dos

asmáticos atópicos têm aspirados nasais positivos para *Chlamydomphila pneumoniae*, comparado com apenas 2.3% em um grupo controle ($p=0.007$).

Para infecções por *Mycoplasma pneumoniae*, evidências similares existem. Em estudo com 55 pacientes com asma estável, 56% deles tinham exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) positivo para *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydomphila pneumoniae* em amostras de secreção da via aérea superior ou inferior. 42% deles eram positivos para *Mycoplasma pneumoniae* enquanto apenas 5% eram positivos em um grupo controle ($p=0.007$). Com relação a *Chlamydomphila pneumoniae*, esta foi detectada em 13% dos asmáticos e em nenhum controle ($p= 0.04$).³⁶

É ainda possível que infecções por *Chlamydomphila pneumoniae* estejam também relacionadas a exacerbações de asma. Estudo com 54 pacientes que se apresentaram em um setor de emergência com exacerbação mostrou que 38% dos pacientes tinham evidência de aumento de anticorpos contra *Chlamydomphila pneumoniae*, sendo a maioria deles com aumento de níveis de IgA, sugerindo reativação de infecção crônica. Pacientes com respostas sorológicas positivas tinham níveis mais elevados de neutrófilos no escarro, assim como de níveis de proteínas catiônicas eosinofílicas, sugerindo que a reativação de *Chlamydomphila pneumoniae* poderia estar associada com um aumento da inflamação da via aérea. Nessa mesma população observou-se que 76% dos pacientes também tinham evidência de infecção viral.³⁷

O uso de antibioticoterapia em asma permanece controverso. Existem trabalhos mostrando que o tratamento com macrolídeos pode melhorar os sintomas e o controle da asma a longo prazo, e que, talvez, essa melhora seja mais significativa em pacientes com

evidência sorológica de infecção por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydomphila pneumoniae*.^{38,39}

Em exacerbações agudas, o estudo “TELICAST” randomizou pacientes com exacerbação de asma para receber telitromicina ou placebo por 10 dias, demonstrando melhoras significativas em sintomas e função pulmonar no grupo que recebeu antibiótico. No entanto, essas melhoras foram vistas de forma similar em pacientes com ou sem evidências sorológicas para *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydomphila pneumoniae*.⁴⁰

O tratamento da asma, na maior parte dos pacientes com doença persistente, envolve o uso de corticoide inalatório, sendo os broncodilatadores de longa ação associados em casos de doença moderada a grave. Os potenciais efeitos deletérios do corticoides inalatórios não foram suficientemente estudados. Apesar de serem a base do tratamento da asma, as consequências locais e sistêmicas do uso crônico dessas medicações não estão completamente respondidas. Enquanto por um lado sabe-se que altas doses podem levar a osteoporose e a fragilidade cutânea, pouco se sabe sobre os efeitos locais no epitélio respiratório dessas medicações. Um alerta importante surgiu, recentemente, a partir do estudo em DPOC chamado “TORCH”,⁴¹ onde se observou um significativo aumento na incidência de pneumonias em pacientes tratados com doses altas de corticoides inalatórios. Posteriormente, foi publicado que o risco maior de pneumonia ocorria, especialmente, em pacientes mais idosos (idade superior a 55 anos) e com função pulmonar mais comprometida ($VEF_1 < 50\%$).⁴²

Em asma, estudos demonstraram predisposição a infecções por *Candida sp* em orofaringe e esôfago, em usuários de corticoide inalatório.⁴³ Além disso, estudo recente também demonstrou que asmáticos tratados com budesonida podem ter uma alteração significativa na flora bacteriana em orofaringe, onde a prevalência de colonização local de bacilos gram negativo triplicou, após um mês de tratamento com essa medicação, subindo de 10 para 27%.⁴⁴ Novamente, os efeitos dos corticoides inalatórios foram vistos de forma mais expressivas em pacientes com função pulmonar mais alterada (VEF1 < 70%) e pacientes mais velhos (idade > 50 anos).

Nota-se, assim, a importância crescente que os mais diversos processos infecciosos vêm despertando no estudo da asma e alguns potenciais vieses do uso crônico de corticosteroides, apesar de uma série de questões na fisiopatologia ainda permanecerem obscuras.

2 RACIONAL DO ESTUDO

Percebe-se que a asma é uma doença inflamatória multifatorial, onde vários fatores locais e sistêmicos interagem. Um pequeno percentual de pacientes com asma não consegue ter controle da doença, baseado nas abordagens terapêuticas habituais. Neles recomenda-se investigação ampla onde se pesquisa, entre outras coisas, diagnósticos alternativos ou concomitantes que possam explicar tais dificuldades. Existe crescente conscientização quanto à interação entre infecção e asma, apesar de que a associação entre asma e infecções por micobactéria não tuberculosa, ainda não tenha sido descrita.

No trabalho apresentado a seguir, demonstra-se, justamente, essa associação, até agora ainda não descrita, entre infecção por micobactéria não tuberculosa e asma.⁴⁵ O estudo foi publicado na revista *Chest* e a ele foi seguido uma carta comentário. A resposta por nós encaminhada também foi aceita para publicação. A metodologia do trabalho, de forma detalhada, será descrita no próximo capítulo, sendo os resultados e a discussão apresentados no próprio artigo.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

O protocolo seguiu o delineamento de estudo de caso controle aninhado em uma coorte. A partir do Ambulatório de Pneumologia do *Asthma and Airways Centre, University Health Network*, Toronto, Canadá, foram selecionados todos os casos de pacientes com asma de difícil controle que, durante parte da sua investigação, foram identificados como tendo infecção por MNT entre os anos de 2003 a 2008.

3.2 AMOSTRA

O ambulatório referido é um reconhecido centro de excelência em asma na província de Ontário, no Canadá. Pacientes de vários locais da província são encaminhados para esse centro para investigação e manejo de asma de difícil controle, por intermédio de médicos generalistas ou mesmo pneumologistas de outras cidades. Nesse ambulatório, os pacientes são investigados de maneira sistemática, conforme rotina local. Isso envolve a realização de provas de função pulmonar completa, incluindo

espirometria pré e pós broncodilatador, volumes pulmonares e difusão pelo monóxido de carbono. Nos pacientes em que não se demonstra resposta significativa ao broncodilatador é realizado teste de broncoprovocação por metacolina para identificação de hiperresponsividade brônquica.

Em nossa amostra, o diagnóstico de asma foi definido pela presença de sintomas e história clínica compatível associada a teste de função pulmonar, demonstrando obstrução variável ao fluxo aéreo através de resposta ao broncodilatador, em pelo menos uma ocasião ($VEF1/CVF \leq 70\%$ com resposta ao broncodilatador de pelo menos 12% e 200 ml), ou através de demonstração de hiperreatividade brônquica usando teste de broncoprovocação por metacolina ($PC 20 \leq 8\text{mg/dl}$).^{1,46}

Ainda como partes da investigação de asma de difícil controle eram detalhadas, através de anamnese, possíveis fatores ambientais agravantes ou desencadeantes dos sintomas respiratórios, tanto no domicílio como no ambiente de trabalho. O uso atual ou passado de tabaco era documentado, assim como exposição passiva ao mesmo.

A técnica correta do uso das medicações inalatórias, previamente utilizadas, era revisada pelo médico na consulta e, novamente, após a consulta, por enfermeira especializada em educação em asma. Ao identificarem-se falhas, essas eram, então, corrigidas, e em caso de incompatibilidade com determinado tipo de inalador, o mesmo era, então, trocado.

A adesão ao tratamento previamente usado pelo paciente era questionada pelo médico e, em caso de dúvidas frente à veracidade da resposta pelo paciente, uma carta

era enviada à farmácia responsável pela venda da medicação ao paciente, questionando sobre a quantidade de medicação retirada pelo paciente nos últimos doze meses.

Os pacientes eram convidados a submeterem-se a testes de atopia cutânea aos alérgenos respiratórios mais comuns (pelo de gato, pelo de cachorro, ácaro, pólen, árvores, *aspergillus fumigatus*). Dosagem de imunoglobulinas, níveis de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA) e níveis de alfa-1-antitripsina eram regularmente solicitados.

Em pacientes com os resultados das investigações anteriormente descritas não conclusivas era solicitada tomografia computadorizada de tórax, na busca de diagnósticos alternativos ou fatores agravantes, como a presença de bronquiectasias, enfisema pulmonar ou bronquiolite. As tomografias de tórax eram interpretadas pelos médicos radiologistas especialistas em radiologia do tórax da *University Health Network*, Universidade de Toronto.

No caso de observarem-se bronquiectasias, a cultura de escarro para fungos era solicitada na suspeita de aspergilose broncopulmonar alérgica. Nesses pacientes eram também solicitados precipitinas séricas para esses germes. Na suspeita de fibrose cística, dosagem de eletrólitos no suor era realizada.

Em pacientes com bronquiectasias, especialmente se no lobo médio ou língua, assim como em pacientes em que se observavam nódulos centrilobulares ou lesões fibrocavitárias, o diagnóstico de infecção por micobactérias era suspeitado. Para esses pacientes solicitava-se a realização de cultura de escarro, no mínimo três amostras. Essas amostras eram encaminhadas para o laboratório de análises central da província de

Ontário, onde eram processados, de acordo com protocolo descrito a seguir. Naqueles pacientes incapazes de produzir ou coletar escarro, ou naqueles com culturas de escarro negativas, mas com suspeita forte de infecção por micobactéria, era oferecida a possibilidade de realização de broncoscopia para a coleta de material para cultura, através de lavado broncoalveolar.

Os casos de infecção por micobactéria não tuberculosa eram definidos conforme critérios da ATS, que incluíam a presença de ao menos duas culturas de escarro positivas ou uma cultura positiva no lavado broncoalveolar, ou biópsia pulmonar compatível associado a alguma cultura positiva, acompanhados por alterações radiológicas e presença de sintomatologia compatível.⁵

Com o objetivo de ser amplamente inclusivo e explorar de forma mais abrangente a associação de infecção por micobactérias, optou-se por não excluir do grupo alguns casos em que o diagnóstico não era categoricamente firmado, de acordo com os critérios da ATS. Quatro pacientes se encaixavam nesse perfil, e a razão disso era microbiológica. Nesses, apenas uma cultura de escarro havia sido positiva para MNT (dois pacientes iniciaram tratamento imediatamente após a primeira cultura positiva; um paciente teve apenas a primeira cultura positiva com as seguintes negativas, sendo que no período entre coletas havia feito uso de macrolídeos e quinolonas, o que muito provavelmente contribuiu para o não crescimento em amostras posteriores; um paciente tinha problemas logísticos para se dirigir ao laboratório para novas coletas). No entanto, todos os casos foram revisados, por pelo menos dois pneumologistas distintos com ampla experiência em infecção por micobactéria não tuberculosa, sendo julgados por esses médicos como tendo doença clinicamente significativa por esses germes.

Os casos foram identificados a partir de revisão de todos os prontuários de pacientes atendidos no período entre janeiro de 2003 a dezembro de 2008, em pacientes que tinham diagnóstico confirmado de asma e de infecção por micobactéria não tuberculosa.

Os pacientes do grupo controle foram escolhidos a partir da mesma coorte de pacientes. Foram selecionados, a partir de cada caso identificado, os dois próximos pacientes encaminhados ao ambulatório para investigação e avaliação de asma de difícil controle. Os controles seguiam padrão de investigação semelhante ao do grupo de casos.

3.3 TESTES DE MICROBIOLOGIA

Pesquisa direta de bacilos álcool ácido resistente (BAAR) era feita em amostras de escarro, lavado brônquico e biópsias através de coloração por auramina e detectados por fluorescência na microscopia.

Culturas eram realizadas através de um meio de cultura “tubo indicador de crescimento de micobactéria não radiométrico” (BACTEC MGIT 960).⁴⁷ O BACTEC MGIT 960 é um método totalmente automatizado, não invasivo, não radiométrico, de alta capacidade, que não requer agulhas para simultaneamente incubar e monitorizar 960 tubos de cultura com 7ml. Para monitorizar o crescimento microbiano, o BACTEC MGIT 960 usa tecnologia de sensor fluorescente em conjunto com outros algoritmos para determinar a positividade das culturas.

Todas as espécies eram digeridas e descontaminadas, conforme métodos designados pelo Centro de Controle de Doenças (CDC). As espécies eram processadas pelo método de hidróxido de sódio e N-acetil-L-cisteína (NaOH/NALC), com concentrações finais de 1% para NaOH e 0.25% para NALC.

Os sedimentos da amostra eram suspensos em 1 a 2ml de solução salina estéril tamponada por fosfato (pH 6.8) e centrifugados por 15 segundos. A suspensão era então usada para cultura no meio de inoculação. As culturas eram incubadas a 37°C. As culturas eram observadas até ficarem positivas ou por 42 dias. O sistema de cultura com BACTEC 960 envolve um tubo que contém 7ml de base líquida de Middlebrook 7H9 ao qual é adicionado um suplemento enriquecido contendo ácido oleico, albumina, dextrose e catalase (BBL MGIT OADC) e uma mistura de antibióticos contendo polimixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetropim e azlocilina (BBL MGIT PANTA). Após a inoculação de cada tubo com 0.5ml da espécime processada, os tubos eram incubados à temperatura de 37°C no instrumento do BACTEC MGIT 960 e monitorizados a cada 60 minutos para aumento na fluorescência.

Uma série de algoritmos, incluídos no instrumento, eram usados para determinar positividade presumida e alertar o operador da presença e localização dos tubos positivos por meio de indicadores de luz posicionados na frente do instrumento, com o estado do tubo aparecendo na tela do monitor com LEDs posicionados na estação apropriada. Qualquer amostra identificada como positiva era então removida do aparelho e uma lâmina preparada e examinada para bacilo BAAR. O BAAR recuperado na cultura era então identificado através de teste de identificação de cultura AccuProbe (Gen-Probe, Inc.).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos através de média \pm desvio padrão ou através de mediana (quartil). Comparações entre grupos foram realizadas através de teste t de Student, para variáveis normalmente distribuídas, e através de teste de Mann-Whitney Rank, para variáveis com distribuição anormal.

O teste de Chi-quadrado e o teste exato de *Fisher* foram usados para variáveis categóricas.

3.5 ÉTICA

O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da *University Health Network* da Universidade de Toronto.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados no corpo do artigo, que será transcrito a seguir. Após o artigo está apresentada a tabela *e-Table 1*, cuja publicação na revista ocorreu apenas em sua versão eletrônica. Segue, então, a descrição da carta comentário e a resposta por nós encaminhada, também aceita para publicação.

4.1 ARTIGO

*Nontuberculous Mycobacterial Infection as a Cause of
Difficult-To-Control Asthma*



Nontuberculous Mycobacterial Infection as a Cause of Difficult-To-Control Asthma

A Case-Control Study

Leandro G. Fritscher, MD, MSc; Theodore K. Marras, MD, MSc, FCCP;
Ana C. Bradi, BSc; Carlos C. Fritscher, MD, PhD; Meyer S. Balter, MD, FCCP;
and Kenneth R. Chapman, MD, MSc, FCCP

Background: Symptomatic disease due to nontuberculous mycobacteria (NTM) is known to occur commonly in the presence of structural lung disease, but is not described in association with asthma.

Methods: This was a case-control study nested in a cohort. We identified 22 patients with difficult asthma referred to a tertiary academic referral center and subsequently found to have infection with NTM. We matched each case with two control subjects (next two consecutive patients referred for asthma management).

Results: It took on average 2.1 years from the onset of new or worsening symptoms to NTM diagnosis. The most common symptoms were worsening cough (77%), sputum production (40.9%), and frequent exacerbations (31.8%). *Mycobacterium avium* complex accounted for 63.6% of the infections, *Mycobacterium xenopi* the balance. Case subjects were older (59.8 ± 8.9 vs 42.6 ± 18 years; $P < .001$) and had more severe airflow obstruction (FEV_1 , 57% [40%-74%] vs 89.5% [80%-97%]; $P < .001$). There was no difference between case and control subjects in the proportion using inhaled corticosteroids (ICS) or the average daily dose at the time of presentation, but case subjects had used ICS for a longer period (17 [6.2-20] vs 4 [0.75-6.0] years; $P = .002$). Six subjects with NTM were being treated with daily oral steroids, whereas none of the control subjects was. Of the 22 cases, 10 were treated with antibiotics for NTM, seven demonstrating clinical improvement or resolution of the presenting symptoms.

Conclusions: NTM infection can be associated with asthma and should be considered in difficult-to-treat disease, especially in older individuals with more severe airflow obstruction and greater exposure to inhaled or systemic corticosteroids.

CHEST 2010; 138(1):1-5

Abbreviations: ATS = American Thoracic Society; ICS = inhaled corticosteroids; MAC = *Mycobacterium avium* complex; NTM = nontuberculous mycobacteria

The incidence of nontuberculous mycobacteria infection (NTM) appears to be increasing worldwide in the non-AIDS population.¹ Symptomatic disease due to NTM is known to occur commonly in the presence of structural lung disease, such as COPD, bron-

chiectasis, cystic fibrosis, and pneumoconiosis,² but is not described in association with asthma, nor is it considered in the investigation of severe or difficult-to-control asthma.^{3,4}

The relationship between infection and asthma is complex. In established asthma, common viral agents,

Manuscript received January 21, 2010; revision accepted August 4, 2010.

Affiliations: From the Asthma and Airways Centre (Drs L. G. Fritscher, Marras, Balter, and Chapman and Ms Bradi), University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Drs L. G. Fritscher and C. C. Fritscher), Porto Alegre, Brazil; and the Universidade Luterana do Brasil (Dr L. G. Fritscher), Porto Alegre, Brazil.

Funding/Support: The study was partially funded by an unrestricted grant from the Imperial Oil Foundation, which

provided funds in order to explore new diagnostic methods in asthma and airways diseases.

Correspondence to: Leandro G. Fritscher, MD, MSc, ■■■■; e-mail: leandro.fritscher@puers.br

© 2010 American College of Chest Physicians. Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians (<http://www.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>).

DOI: 10.1378/chest.10-0186

such as rhinovirus, frequently trigger exacerbations.⁵ Several lines of evidence have suggested that chronic infection with *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydia* may account for some phenotypes of persistent asthma, although targeted antibiotic treatment has not resulted in clinical improvement.⁶⁻¹⁰ Infection with NTM has not yet been described as a potential factor contributing to the development or worsening of asthma. Our recent discovery of several patients with difficult-to-control asthma and infection with NTM prompted the present study. Our study was undertaken to describe a group of patients with asthma found to have concurrent infection with NTM and to identify features that distinguish them from other patients with asthma.

MATERIALS AND METHODS

This is a case-control study nested within a cohort. The cohort involved all subjects being followed in a respiratory tertiary center in Toronto, ON, Canada (Asthma and Airways Centre, University Health Network) who had been referred for uncontrolled asthma. Cases were identified among subjects who, as part of assessment for their uncontrolled symptoms, were found to have NTM infection. Each case was matched with two control subjects. Control subjects were chosen as the next two consecutive patients with established asthma referred to our site for management of uncontrolled asthma.

The diagnosis of asthma was defined as the presence of compatible symptoms and clinical history plus pulmonary function tests demonstrating variable airflow obstruction by means of bronchodilator responsiveness on at least one occasion ($FEV_1/FVC \leq 70\%$, and bronchodilator response $\geq 12\%$ of predicted and > 200 mL), or by demonstrating bronchial hyper-reactivity using methacholine challenge (provocative concentration causing a 20% decrease in $FEV_1 \leq 8$ mg/dL).^{11,12}

Patients were classified according to the American Thoracic Society (ATS) criteria for pulmonary NTM disease, which include at least two positive sputum cultures or one positive culture on a BAL, along with significant symptoms and chest imaging findings.² To be inclusive and explore fully any association between pulmonary NTM isolates and poor asthma control, we chose to include patients regardless of whether all ATS criteria were fulfilled. However, all of our patients appeared to have pulmonary NTM "disease" or clinically important infection. Most had either multiple sputum isolates or a BAL isolate, chest CT scan findings were generally highly characteristic of NTM disease, and patients generally had uncontrolled symptoms despite usually effective antiasthma therapy.

Data are described as mean \pm SD or median (quartile). Comparisons between groups were done with Student *t* test for normally distributed variables and with Mann-Whitney rank sum test for those with nonnormal distribution. χ^2 and Fisher exact tests were used for categorical variables.

Ethics

The protocol was approved by the University Health Network Research Ethics Board.

RESULTS

Clinical Characteristics

Twenty-two subjects met criteria for a previous history of asthma with concomitant pulmonary NTM

isolation from 2003 to April 2009. Of these patients, 19 were referred for difficult-to-treat or poorly controlled asthma, and three were referred because of asthma complicated by other factors (two had episodes of hemoptysis and one had an abnormal chest radiograph). The most common symptomatic changes in cases were cough (77%), sputum production (40.9%), and frequent exacerbations (31.8%). Systemic symptoms were present in only three patients: one with fatigue and night sweats and the other two with fatigue only. The mean time from a change in asthma symptoms or apparent worsening of asthma severity to the time of NTM diagnosis was 2.1 ± 1.7 years. Eighteen (82%) of our cases met strict application of ATS criteria.

Baseline characteristics of case and control subjects, including medication usage, are shown in Table 1. Case subjects were older and had longer disease duration. The groups were similar in the proportion using inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting bronchodilators and in the average daily dose of ICS at the time of assessment. Case subjects had taken ICS for a significantly longer period of time, however, and more were taking oral corticosteroids. There were no significant differences in smoking status between groups; most patients were lifetime non-smokers or former smokers. A minority of patients in both groups had tobacco consumption > 10 pack-years (13.6%).

Immunoglobulin (IgA, IgG, and IgM) and α_1 -antitrypsin levels were tested in 15 case subjects and were normal for all. Levels of IgE were not significantly different between case and control subjects: 480 (87-1,646) vs 227 (70-290) μ g/L; $P = .2$.

Major comorbidities in case subjects included: coronary artery disease (two subjects), diabetes mellitus type 2 (one subject), previous history of TB (one subject), previous thoracic surgery (two subjects: one for pleurectomy for spontaneous pneumothorax and one for empyema), and Churg-Strauss vasculitis (one subject). Only one of these patients had emphysematous changes detectable on CT scan and these were considered to be of moderate severity. Of interest, this was the only patient with normal baseline spirometry (although with significant airflow variability measured from visit to visit).

As shown in Table 2, case subjects had more severe airflow obstruction than control subjects. All but one of the case subjects had abnormal baseline pulmonary function tests: four (18.1%) with mild, four (18.1%) with moderate, and 13 (59%) with severe airflow obstruction. Among control subjects, most had normal (71.4%) pulmonary function tests, with 19%, 7.1%, and 2.3% of them having mild, moderate, and severe airflow obstruction, respectively. Improvement in FEV_1 following bronchodilator appeared

Table 1—Baseline Characteristics

Variable	Cases (N = 22)	Controls (N = 44)	P Value
Age, y, mean \pm SD	59.8 \pm 8.9	42.6 \pm 18	<.001
Age at asthma onset, y, median (quartile)	30 (10-52)	27 (8-41)	.3
Asthma duration, y, median (quartile)	27.5 (20-44)	15 (4-24)	<.001
Female sex, No. (%)	14 (66.3)	32 (72.7)	.6
BMI, kg/m ² , median (quartile)	27.1 (22.9-30)	25.8 (22.6-30.8)	.7
Atopy, No. (%)	13 (76.4); n = 17	31 (86.1); n = 36	.4
Smoking status, No. (%)			
Never smokers	14 (63.6)	26 (59)	.3
Ex-smokers	7 (31.8)	10 (22.7)	
Current smokers	1 (4.5)	8 (18.2)	
ICS use, No. (%)	20 (90)	34 (72)	.3
ICS dose, μ g/d; beclomethasone equivalents, median (quartile)	1,280 (1,000-2,000)	1,280 (1,000-2,000)	.96
Duration of ICS use, y, median (quartile)	17 (6.2-20)	4 (0.75-6.0)	.002
LABA use, No. (%)	12 (54.5)	20 (41.6)	.7
Oral steroid use, No. (%)	9 (40.1)	0 (0)	<.001

ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting bronchodilator.

higher in cases than controls when expressed as a percentage of baseline but was similar between groups when expressed in absolute terms. Mild gas trapping was evident in cases and in control subjects; FVC was significantly lower among case subjects, with a significantly higher residual volume. Although the diffusion capacity was within normal limits for all but one of the case subjects, the mean diffusion capacity was slightly but significantly lower among the case subjects.

Cultures, Radiology, and Follow-up

Fourteen patients were infected with *Mycobacterium avium* complex (MAC), and eight with *Mycobacterium xenopi*; no patient was infected with both. The proportion of smokers to ex-smokers was similar among those infected with *M. xenopi* (37.5%) and those infected with MAC (35.7%, $P = 1$). Eleven of fourteen (78.5%) case subjects with MAC were female, compared with three of eight (38%) cases with *M. xenopi* ($P = .08$). Chest CT scan abnormalities predominated in the upper lobes in 11 subjects, middle lobe/lingula in eight, and in the lower lobes in three.

Fifteen subjects had disease affecting more than one lung region (eg, upper lobes and middle lobe/lingula), and seven had it confined to one region (eg, middle lobe/lingula). The predominant features were nodules and bronchiectasis in all patients. Of the 22 patients, 18 fulfilled ATS diagnostic criteria for NTM disease. The reason for not fulfilling ATS diagnostic criteria in all four such patients was microbiologic. Two patients only had a single sputum specimen collected (one of whom had greatly deteriorated and had obvious imaging abnormalities, so NTM therapy was started immediately, with a convincing response), one patient was frequently using macrolides or fluoroquinolones prescribed by other practitioners (and had characteristic imaging findings and a convincing response to NTM therapy), and the remaining patient was reluctant to collect multiple sputum specimens (she had comorbid illness making it difficult to travel to a laboratory).

Ten patients were treated with antimycobacterial drugs, and the remaining patients were stabilized with augmented antiasthma therapy. Patients who were treated with antimycobacterial drugs had more severe CT scan abnormalities and had worse pulmonary

Table 2—Pulmonary Function Tests

Variable	Cases (N = 22)	Controls (N = 44)	P Value
FEV ₁ , % predicted, median (quartile)	57 (40-74)	89.5 (80-98)	<.001
FVC, % predicted, mean \pm SD	84 \pm 21.2	97.2 \pm 16.8	.009
FEV ₁ /FVC, %, median (quartile)	58 (45-63)	75 (69-81)	<.001
Initial BD response,* absolute, median (quartile)	110 (80-210)	130 (45-217)	.96
Initial BD response,* % from baseline, median (quartile)	7.8 (4-14)	4 (1.5-8)	.05
TLC, % predicted, mean \pm SD	112.3 \pm 16.1	107.9 \pm 21.2	.4
RV, % predicted, mean \pm SD	153 \pm 51.2	125.1 \pm 46.8	.03
DLCO, % predicted, median (quartile)	84 (77-94)	93 (87.2-99.7)	.01

BD = bronchodilator; DLCO = diffusion capacity; RV = residual volume; TLC = total lung capacity.

*BD response values presented are from their initial measurements in our clinic. All patients had a BD response of at least 200 mL and 12% at some time in their course.

function tests: FEV₁, 50% ± 24% vs 66.8% ± 21.7%, respectively; $P = .09$. The antimycobacterial regimens are presented in e-Table 1. The treatment used diverged from first-line ATS guidelines, especially evident in the use of fluoroquinolones. The drug regimen was chosen based largely on tolerability and drug interactions, with the more frequent use of second-line agents, such as fluoroquinolones.

Of the 10 patients started on antimycobacterial drugs, at least one follow-up assessment is available on nine patients. Seven improved clinically, and two had no apparent change after 4 and 9 months, respectively, and their medications were discontinued. Responses to therapy are summarized in e-Table 1.

DISCUSSION

We describe a group of patients referred to a tertiary center for perceived worsening of asthma who were found to have concomitant infection with NTM. Overall, patients with difficult-to-control asthma and pulmonary NTM infection were older, had more severe airflow obstruction, and had been taking inhaled or oral steroids for longer than uninfected patients. MAC and *M xenopi* were the mycobacteria implicated in all patients, with a relative frequency similar to that of all pulmonary NTM isolates in Ontario.¹ Worsening of cough and frequent exacerbations were the most common presentation, and there was a long interval (2.1 years) from symptom change to diagnosis of NTM infection.

We estimate that 1,300 new subjects with asthma were evaluated at the Asthma and Airways Center from 2003 to 2009, so the estimated prevalence of NTM infection was 1.7%. This crude estimate is remarkable, in that the prevalence of pulmonary NTM isolation in our province is approximately 14 to 17/100,000, or about 0.017% of the total population,¹ suggesting that patients with poorly controlled or worsening asthma represent very-high-risk groups for pulmonary NTM infection. This estimate could be biased, because our center is also recognized for special expertise in the management of NTM infection. However, we think that this bias is small, because only one of the 22 cases was referred to us with an established diagnosis of NTM infection.

Because of the nature of a case-control study, we can only speculate about potential causative mechanisms. It is biologically plausible that patients with severe asthma and nonreversible airflow obstruction are predisposed to infections to NTM in a similar way as patients with COPD. Patients with severe asthma and nonreversible airflow obstruction are often described as having remodeling. The patients in our study appear to fit this description. They had a long history of asthma substantiated by pulmonary function testing, incompletely reversible or non-

reversible airflow obstruction, and the absence of COPD by most metrics. The majority were never smokers, only three patients had at least 10 pack-years of smoking history, and emphysematous changes on CT were seen in only one patient. Our patients did not appear to have the body habitus or concomitant findings often associated with NTM infection in otherwise healthy individuals with so-called “Lady Windemere” syndrome. They were not unusually tall or slim; pectus excavatum and mitral valve prolapse were not detected.

There are several other mechanisms that could increase the risk of NTM infection in patients with asthma. First, medication effects, specifically from corticosteroids, could be important risk factors for NTM infection. More than one-third of our cohort of cases was taking oral prednisone, and almost all were also taking high doses of inhaled corticosteroids for a long period of time. The use of inhaled steroids has been linked to an increased risk of pneumonia in subjects with COPD,¹³ and a similar phenomenon could be implicated in a situation such as NTM infection in asthma. We cannot rule out an effect in the opposite direction—increased symptoms attributable to NTM infection may have led to the prescription of high-dose ICS and systemic steroids. However, our data suggest that the use of steroids in this fashion predated the onset of overt NTM symptoms (occurring at 2.1 years before presentation). Second, the structural abnormalities of poorly controlled asthma with remodeling may be a risk factor for NTM infection. This is compatible with the observation that some patients remained stable or improved without antibiotics as antiasthma therapy was optimized. Nonetheless, we note the potential for the interaction to be in the opposite direction. That is, it is possible that NTM infection is a risk factor for poorly controlled asthma and consequent remodeling. The limited nature of our retrospective observations does not allow us to resolve these conflicting hypotheses. Third, abnormalities in the asthmatic epithelium could be important risk factors for NTM infection where an impaired capacity to produce primary interferon could increase the susceptibility infections.¹⁴ In vitro studies in human tissue show that NTM are only able to adhere to damaged mucosa, which may be present in patients with asthma, unlike *M tuberculosis*, which adheres to intact mucosa.¹⁵ Regardless of the mechanism, the association between asthma and respiratory infections is well documented, with increased susceptibility to rhinovirus infection,^{16,17} invasive pneumococcal disease,¹⁸ and atypical bacteria such as *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*.¹⁹⁻²² We believe that NTM should now be added to the list of infections that are seen more commonly in patients with asthma.

The limitations of this study are those typical for a case-control study. Although the data were taken from a cohort of patients being followed prospectively, a recall bias might have happened for the most severe patients in terms of previous medication use, and the length of medication use in the controls might have been underestimated. Furthermore, our control group also was not as thoroughly investigated as the case group, and therefore the presence of NTM infection could potentially have been overlooked in our controls. Although possible, we think that this would be quite unlikely, since the controls had better-controlled asthma and no clinical history to suggest another underlying process. In neither group were sputum or serum biomarkers of inflammation assayed routinely, so we are unable to determine the inflammatory phenotype associated with this asthma with NTM presentation.

Symptoms of NTM pulmonary disease are variable and nonspecific, but virtually all patients have chronic or recurring cough. These are easily confounded by the typical asthma symptoms and the proper diagnosis can be delayed significantly. There is a recent increase in awareness of the great susceptibility that patients with asthma have to respiratory infection. We believe that NTM infection can be associated with asthma, is probably underrecognized, and should be investigated in difficult-to-treat disease, especially in older individuals with impaired lung function and long-term use of high doses of inhaled or oral corticosteroids.

ACKNOWLEDGMENTS

Author contributions: Dr L. G. Fritscher: contributed to the development of the protocol, data collection and analyses, and manuscript preparation.

Dr Marras: contributed to the development of the protocol, data collection and analyses, and manuscript preparation.

Ms Bradi: contributed to data collection and manuscript preparation.

Dr C. C. Fritscher: contributed to the development of the protocol, data analyses, and manuscript preparation.

Dr Balter: contributed to data collection and manuscript preparation.

Dr Chapman: contributed to the development of the protocol, data collection and analyses, and manuscript preparation.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to CHEST that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

Role of sponsors: The sponsor had no role in the study design, collection and analysis of data, or in the decision to submit the paper for publication.

Additional information: The e-Table can be found in the Online Supplement at <http://chestjournal.chestpubs.org/content/XXX/XXX/suppl/DC1>.

REFERENCES

- Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997-2003. *Thorax*. 2007;62(8):661-666.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1337-1348.
- Chapman KR. Asthma unresponsive to usual therapy. In: FitzGerald M, ed. *Evidence-Based Asthma*. Hamilton: BC Decker; 2001.
- Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK, et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(22):2453-2459.
- Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. Chlamydia pneumoniae and asthma. *Thorax*. 1998;53(4):254-259.
- Gencay M, Rüdiger JJ, Tamm M, Solér M, Perruchoud AP, Roth M. Increased frequency of Chlamydia pneumoniae antibodies in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1097-1100.
- Kraft M, Cassell GH, Henson JE, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):998-1001.
- Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest*. 2007;132(6):1962-1966.
- ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):449-454.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-178.
- Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest*. 2002;121(4):1051-1057.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-789.
- Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1233-1244, quiz 1245-1246.
- Middleton AM, Chadwick MV, Nicholson AG, et al. Inhibition of adherence of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium tuberculosis to fibronectin on the respiratory mucosa. *Respir Med*. 2004;98(12):1203-1206.
- Holt PG, Rowe J, Loh R, Sly PD. Developmental factors associated with risk for atopic disease: implications for vaccine strategies in early childhood. *Vaccine*. 2003;21(24):3432-3435.
- Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(2):157-161.
- Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2082-2090.
- Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1078-1089.
- Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1233-1236.
- Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J*. 2002;19(1):68-75.
- Wark PA, Johnston SL, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(4):834-840.

4.2 TABELA 1 - (e-Table 1): publicada em versão eletrônica

Table e1. Microbiology, Radiology and Follow up

Subject	Age	Gender	BMI	Mycobacterial species and number of isolates	CT predominating pattern	CT predominating location	Antimycobacterial Treatment Drug	Follow up
1	73	M	23.8	<i>M. xenopi</i> : (1 sputum)	Nodular/bronchiectatic	Upper lobes	None	Mild symptoms and no progression in 6 months
2	54	F	34.1	MAC: (3 sputum)	Nodular/bronchiectatic	RML/lingula	Azi/Eth/Cipro thrice weekly	15 months on therapy. Improved cough and marginal CT improvement
3	58	M	23	<i>M. xenopi</i> : (13 sputum)	Fibro/cavitary	Upper lobes	None	Mild symptoms and no progression in 12 months
4	40	M	21.2	MAC: (4 sputums)	Fibro/cavitary	Upper lobes	Clar/Rif/Eth daily	9 months on therapy; cough resolved; CT abnormalities resolved. Recurrent symptoms after self-stopping antibiotics ahead of plan
5	68	F	25.5	MAC: (1 bronch)	Nodular/bronchiectatic	RML/lingula	None	Symptoms improved when LABA added to ICS
6	49	M	28.2	MAC: (1 sputum, AFB smear positive)	Nodular	Upper lobes	Clar/Moxi/Rif daily	Completed 14 months therapy. Improved cough and SOB. Near complete resolution of CT changes
7	53	F	21	MAC: (3 sputum)	Nodular/bronchiectatic	Upper lobes	Azi/Cipro/Eth daily	No symptom or CT improvement after 4 months of therapy; Medications stopped
8	57	M	31.3	MAC/ <i>M. abscessus</i> : (1 bronch)	Consolidation	Lower lobes	Clar/Rif/Eth	Treated for 18 months with resolution of SOB and cough, marked improvement in CT and in pulmonary function tests.
9	79	F	22.2	<i>M. xenopi</i> : (1 sputum and 1 bronch)	Nodular/bronchiectatic	Upper lobes	None	Cough improved with ICS/LABA (patient previously not on anti-inflammatory medications)
10	70	F	30.3	MAC: (14 sputum)	Atelectasias	RML/lingula	Azi/Levo/Eth thrice weekly	No clinical improvement; Drug toxicities (blurred vision and abdominal discomfort); Medications stopped after 9 months.
11	55	M	30.1	<i>M. xenopi</i> : (2 sputum)	Nodular/bronchiectatic	RML/lingula	None	Mild symptoms and no progression
12	65	F	22.7	MAC: (3 sputum)	Nodular	RML/lingula	None	Mild symptoms and no progression
13	61	F	29.2	MAC: (3 sputum)	Nodular/bronchiectatic	RML/lingula	Azi/Rif/Levo thrice weekly	Improvement in cough, fatigue and lung function after 7 months. No follow up CT yet available
14	64	F	30	<i>M. xenopi</i> : (1 sputum)	Nodular/consolidation	Lower lobes	Azi/Rif/Eth thrice weekly	Asymptomatic after 12 of therapy. Significant improvements on CT.
15	51	M	-	<i>M. xenopi</i> : (2 sputum)	Fibro/Cavitary	Upper lobes	Azi/Rif/Eth	No follow-up yet available
16	57	F	28.6	MAC: (32 sputum)	Cavitary nodule	Upper lobe	None	Asymptomatic. No progression
17	66	F	28.1	MAC: (1 bronch)	Fibro/cavitary	Upper lobes	Clar/Rif/Moxi daily	Significant clinical and radiologic improvement at 9 months
18	61	F	25.3	<i>M. xenopi</i> : (1 sputum)	Nodules	Upper lobes	None	Clinical improvement after starting ICS/LABA (patient previously not on anti-inflammatory medications)
19	53	F	21	MAC:(1 bronch)	Fibro/Cavitary	Upper lobes	None	No follow-up yet available
20	55	F	25.4	MAC: (1 bronch)	Atelectasias	RML/lingula	None	No follow-up yet available
21	58	M	32.6	<i>M. xenopi</i> : (2 sputum)	Nodular/bronchiectatic	Lower lobes	None	No follow-up yet available
22	59	F	27.1	MAC (1 sputum and 1 bronch)	Atelectasias	RML/lingula	None	No follow-up yet available

All specimens acid-fast smear negative, unless otherwise specified

Rif – Rifampin; Eth – Ethambutol; Azi – Azithromycin; Moxi – Moxifloxacin; Levo – Levofloxacin; Cipro – Ciprofloxacin; RML – right middle lobe; MAC – *Mycobacterium avium* complex; Bronch – bronchoscopy; CT – computed tomography

4.3 CARTA AO EDITOR

Dear editor,

Fritscher and colleagues have identified a group of patients with severe asthma who also had pulmonary infection with non-tubercular mycobacterial infection (1). They have suggested that this be considered in older patients with more severe airflow obstruction and who are on high doses of corticosteroids.

I have a cohort of 94 patients with severe asthma who require daily prednisone to control their eosinophilic bronchitis. The dose of corticosteroids are titrated to maintain sputum eosinophils <1% (2). If they have increased total cell count (TCC) and neutrophils in their sputum, they are investigated according to a protocol that includes detailed microbiological survey (3). I have identified 2 patients with *Mycobacterium avium* complex (1 male, FEV₁ 72% predicted, sputum TCC 52 x 10⁶/g, N 82%; 1 female, FEV₁ 62% predicted, TCC 34 x 10⁶/g, N 84%) 1 patient with *Mycobacterium xenopi* (female, FEV₁ 70% predicted, sputum TCC 70 x 10⁶/g, N 90%) and 1 patient with *Mycobacterium abscessus* (female, FEV₁ 67% predicted, sputum TCC 29 x 10⁶/g, N 92%).

All four patients had intense neutrophilic bronchitis that persisted after the eosinophilic bronchitis was controlled with optimal dose of corticosteroids. One patient had mild bronchial wall thickening. There were no other causes of airway neutrophilia. I suggest that, in addition to the clinical criteria suggested by Fritscher and colleagues, persistent sputum neutrophilia should alert physicians to examine for intracellular pathogens such as non-tubercular mycobacteria in steroid-dependent asthmatic patients.

Parameswaran Nair, MD, PhD, FCCP

Firestone Institute for Respiratory Health

4.4 RESPOSTA À CARTA AO EDITOR



CHEST

Correspondence

Response*To the Editor:*

We thank Dr Nair for his observations complementing our own in our recent article in *CHEST* (January 2011).¹ We share his concern that nontuberculous mycobacterial infection may complicate troublesome asthma more commonly than is currently recognized and further agree that asthma specialists should be alert to the symptoms and signs of this "difficult-to-treat" asthma variant. Whether these signs and symptoms should be limited to persistent cough, long-standing disease with remodeling, and characteristic radiologic changes or if it should also include sputum neutrophilia will require further study. Also, the value of detecting sputum neutrophilia as a means of heightening awareness of underlying infection may be insignificant, given the still-limited use of sputum cytology monitoring in asthma management.

It will be helpful to know if the four of 94 patients seen by Dr Nair with non-tuberculous mycobacterial infection and asthma were the only four patients with sputum neutrophilia or whether they were part of a larger group of patients whose airway inflammation appeared neutrophilic after suppression of eosinophilia. We look forward to a more detailed description of these findings.

Leandro G. Fritscher, MD, MSc
Theodore K. Marras, MD, MSc, FCCP
Ana C. Bradi, BSc
Toronto, ON, Canada
Carlos C. Fritscher, MD, PhD
Porto Alegre, Brazil
Meyer S. Balter, MD, FCCP
Kenneth R. Chapman, MD, MSc, FCCP
Toronto, ON, Canada

Affiliations: From the Asthma and Airways Centre (Drs L. G. Fritscher, Marras, Bradi, Balter, and Chapman), University Health Network, University of Toronto; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Drs L. G. Fritscher and C. C. Fritscher); and Universidade Luterana do Brasil (Dr L. G. Fritscher), Canoas, Brazil.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to *CHEST* the following conflicts of interest: Dr Marras has received honoraria from AstraZeneca, Bayer, and GlaxoSmithKline, for speaking at CME events relating to mycobacterial infections. During the past 3 years, Dr Chapman has received compensation for consulting with AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, CSL Behring, GlaxoSmithKline, Merck Frosst, Novartis, Nycomed, Pfizer, Roche, Schering Plough, and Talecris; has undertaken research funded by AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, CSL Behring, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, Novartis, Parangenix, Roche, and Talecris; and has participated in continuing medical education activities sponsored in whole or in part by AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck Frosst, Novartis, Nycomed, Pfizer, and Talecris. Drs L. G. Fritscher, Bradi, C. C. Fritscher, and Balter have reported that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

Correspondence to: Leandro G. Fritscher, MD, MSc, Avenida Ipiranga, 6690/501, Porto Alegre, RS, Brazil; e-mail: leandro.fritscher@puers.br

© 2011 American College of Chest Physicians. Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians (<http://www.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>).

DOI: 10.1378/chest.10-2483

REFERENCES

1. Fritscher LG, Marras TK, Bradi AC, Fritscher CC, Balter MS, Chapman KR. Nontuberculous mycobacterial infection as a cause of difficult-to-control asthma: a case-control study. *Chest*. 2011;139(1):■■■■■■■■■.

5 PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir desse estudo, estamos, agora, desenvolvendo protocolo semelhante, em parceria com o grupo da radiologia da Universidade de Toronto, com vistas a descrever com detalhes as principais peculiaridades radiológicas da infecção por micobactéria em pacientes com asma. Temos, com isso, o objetivo de tentar identificar um padrão radiológico mais específico, que possa alertar o clínico, o pneumologista ou o radiologista, a prontamente suspeitar da infecção.

A partir de janeiro de 2009, tornou-se rotina no Serviço de Pneumologia do *Asthma and Airway Centre*, da Universidade de Toronto, a solicitação de cultura de micobactérias em pacientes asmáticos não compensados que tenham tosse produtiva, assim como pesquisar essa infecção de maneira rotineira em asmáticos, cuja causa da severidade da asma não seja prontamente identificada. Com isso, buscaremos identificar a real prevalência dessa associação, que pode ter sido subestimada em nosso estudo.

Localmente, estamos desenvolvendo um protocolo piloto em Porto Alegre para identificar a prevalência de micobactéria não tuberculosa, em pacientes com a presença de bacilo álcool ácido resistente em exame direto de escarro, já que, atualmente, todos os casos, assim identificados, são considerados como tendo tuberculose. Se encontrarmos uma prevalência significativa, iremos, então, buscar identificar esse mesmo padrão em pacientes com asma.

6 REFERÊNCIAS

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):143-78.
 2. Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y, Ichiwata T, Takahashi N, Kobayashi T. Viral infection in asthma. *Allergol Int*. 2008 Mar;57(1):21-31.
 3. Martin RJ. Infections and asthma. *Clin Chest Med*. 2006 Mar;27(1):87-98, vi.
 4. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1322-33.
 5. Griffith DE, Aksmit 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 Méd*. 2007 Feb 15;175(4):367-416.
 6. Falkinham JO, III. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Méd*. 2002 Sep;23(3):529-51.
-

-
7. von Reyn CF, Waddell RD, Eaton T, Arbeit RD, Maslow JN, Barber TW, et al. Isolation of Mycobacterium avium complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. *J Clin Microbiol.* 1993 Dec;31(12):3227-30.
 8. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 15;167(6):828-34.
 9. Middleton AM, Chadwick MV, Nicholson AG, Dewar A, Groger RK, Brown EJ, et al. The role of Mycobacterium avium complex fibronectin attachment protein in adherence to the human respiratory mucosa. *Mol Microbiol.* 2000 Oct;38(2):381-91.
 10. Middleton AM, Chadwick MV, Nicholson AG, Dewar A, Groger RK, Brown EJ, et al. Inhibition of adherence of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium tuberculosis to fibronectin on the respiratory mucosa. *Respir Med.* 2004 Dec;98(12):1203-6.
 11. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2007 Jun;28(2):289-96.
 12. Fulton SA, Johnsen JM, Wolf SF, Sieburth DS, Boom WH. Interleukin-12 production by human monocytes infected with Mycobacterium tuberculosis: role of phagocytosis. *Infect Immun.* 1996 Jul;64(7):2523-31.
-

-
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345(15):1098-104.
 14. Keane J. Tumor necrosis factor blockers and reactivation of latent tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):300-2.
 15. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004 May 1;38(9):1261-5.
 16. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus excavatum and scoliosis. Thoracic anomalies associated with pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Oct;144(4):914-6.
 17. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):780-93.
 18. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2341-51.
 19. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):470-7.
-

-
20. Nieves A, Magnan A, Boniface S, Proudhon H, Lanteaume A, Romanet S, et al. Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir Med*. 2005 Mar;99(3):347-54.
 21. Tough SC, Hessel PA, Ruff M, Green FH, Mitchell I, Butt JC. Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J Asthma*. 1998;35(8):657-65.
 22. Chatkin JM, Blanco DC, Scaglia N, Wagner MB, Fritscher CC. Impact of a low-cost and simple intervention in enhancing treatment adherence in a Brazilian asthma sample. *J Asthma*. 2006 May;43(4):263-6.
 23. Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, Scaglia NC, Tonietto RG, Wagner MB, Fritscher CC. Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study). *J Bras Pneumol*. 2006 Jul;32(4):277-83.
 24. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;119(6):1337-48.
 25. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1233-44.
 26. Knight DA, Lane CL, Stick SM. Does aberrant activation of the epithelial-mesenchymal trophic unit play a key role in asthma or is it an unimportant sideshow? *Curr Opin Pharmacol*. 2004 Jun;4(3):251-6.
-

-
27. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Feb;105(2 Pt 1):193-204.
28. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1501-7.
29. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):541-5.
30. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002 Mar 9;359(9309):831-4.
31. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005 Mar 21;201(6):937-47.
32. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med*. 2006 Sep;12(9):1023-6.
-

-
33. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2082-90.
 34. Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Jan;6(1):15-20.
 35. Biscione GL, Corne J, Chauhan AJ, Johnston SL. Increased frequency of detection of *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):745-9.
 36. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Apr;107(4):595-601.
 37. Wark PA, Johnston SL, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):834-40.
 38. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 15;164(4):536-41.
-

-
39. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest*. 2002 Jun;121(6):1782-8.
40. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1589-600.
41. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775-89.
42. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):641-7.
43. Aun MV, Ribeiro MR, Costa Garcia CL, Agondi RC, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Esophageal candidiasis-an adverse effect of inhaled corticosteroids therapy. *J Asthma*. 2009 May;46(4):399-401.
44. Talay F, Karabay O, Yilmaz F, Kocoglu E. Effect of inhaled budesonide on oropharyngeal, Gram-negative bacilli colonization in asthma patients. *Respirology*. 2007 Jan;12(1):76-80.
-

45. Fritscher LG, Marras TK, Bradi AC, Fritscher CC, Balter MS, Chapman KR. Non-tuberculous mycobacterial (NTM) infection as a cause of difficult-to-control asthma: a case control study. *Chest*. 2010 Sep 9. Epub ahead of print.
46. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1051-7.
47. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, Morgan MA, Novak SM, Rusch-Gerdes S, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 1999 Mar;37(3):748-52.
-