

BMJ Best Practice

Nocardiose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	20
Acompanhamento	35
Recomendações	35
Complicações	35
Prognóstico	36
Referências	38
Imagens	44
Aviso legal	46

Resumo

- ♦ Uma infecção localizada ou disseminada causada pela espécie de actinomiceto *Nocardia*.
- ♦ Tipicamente, ocorre em pacientes imunocomprometidos com doença pulmonar subaguda ou crônica. Mais prevalente em pacientes com imunidade celular deficiente (por exemplo, pós-transplante, com síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS], sob corticoterapia ou com malignidades).
- ♦ Frequentemente ocorrem formas disseminadas (pulmões, pele, tecidos subcutâneos e sistema nervoso central [SNC]).
- ♦ O tratamento de pacientes imunocomprometidos com doença disseminada ou grave consiste em terapia intravenosa com 2 ou mais antibióticos.
- ♦ Alta tendência de recorrência. A terapia de manutenção deve ser mantida até que o estado imunocomprometido possa ser revertido ou melhorado.
- ♦ Em alguns casos, pode ser necessário realizar tratamento cirúrgico (por exemplo, abscessos no SNC com uma resposta insatisfatória ao tratamento antimicrobiano).

Definição

A nocardiose é uma infecção localizada ou disseminada causada por espécies do actinomiceto *Nocardia* que geralmente afeta pacientes imunocomprometidos. Ela foi reportada mais frequentemente em pacientes com imunidade celular deficiente, como receptores de transplantes de órgãos e pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). O quadro clínico pode ser agudo, subagudo ou, mais frequentemente, crônico. A nocardiose tem uma alta taxa de mortalidade e uma tendência à recorrência. Pacientes imunocompetentes geralmente desenvolvem lesões cutâneas localizadas, celulite, abscessos, ou formas esporotricoides.

Epidemiologia

Relatórios anteriores estimaram a incidência de nocardiose nos EUA em 500 a 1000 casos por ano.^[1] No entanto, com o aumento do número de pacientes imunossuprimidos em décadas recentes, a incidência de nocardiose também está aumentando. A nocardiose foi reportada mundialmente em todas as idades e raças, e é 2 a 3 vezes mais comum em homens que em mulheres.^{[2] [3]} A doença pulmonar é o quadro clínico mais frequente (aproximadamente 50% dos casos), e a maioria dos organismos infecciosos são do complexo previamente denominado *Nocardia asteroides*.^[4] Aproximadamente um terço dos pacientes com nocardiose pulmonar desenvolverá doença disseminada.^{[5] [6]} A frequência das infecções por *Nocardia* em receptores de transplantes de órgãos sólidos varia entre 0.4% e 3%, e as infecções foram relatadas na sua maioria em receptores de transplantes de coração, rins, fígado e pulmão.^{[7] [8] [9]} A incidência de nocardiose é aproximadamente 340 vezes mais alta entre receptores de transplante de medula óssea que na população em geral.^[10] A nocardiose cutânea primária é uma doença rara associada à inoculação direta em pacientes imunocompetentes, frequentemente causada por *N. brasiliensis*.^{[6] [11] [12] [13] [14]}

Etiologia

Espécies de *Nocardia* são organismos ubíquos no solo que frequentemente infectam pacientes imunossuprimidos, com doença pulmonar, ou com uma história de cirurgia ou trauma.^[15] A via por aerossol é a principal porta de entrada, e os pulmões são os órgãos mais frequentemente afetados. Como as espécies de *Nocardia* não fazem parte da flora humana normal, qualquer isolado de tecido, ou de um local normalmente estéril, precisa ser cuidadosamente avaliado.^[5]

A nocardiose é causada por micro-organismos do gênero *Nocardia*, os quais incluem bacilos Gram-positivos álcool-ácido resistentes, com >50 espécies identificadas.^[6] A nocardiose pulmonar e a nocardiose disseminada podem ser consideradas doenças oportunistas, porque ambas ocorrem principalmente em pacientes com imunidade celular deficiente, como receptores de transplantes de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas, pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV), pacientes tomando corticosteroides e pacientes com malignidades. Pacientes com doenças pulmonares estruturais, como fibrose cística ou bronquiectasia, também são mais suscetíveis à infecção por *Nocardia*, sobretudo se estiverem recebendo corticosteroides.^[4] Em pacientes com nocardiose disseminada, todas as causas de imunocomprometimento precisam ser descartadas.

A nocardiose cutânea primária ocorre mais frequentemente em pacientes imunocompetentes com inoculação direta do micro-organismo. A maioria desses pacientes tem uma exposição peculiar aos fatores de risco, como trabalho em áreas rurais ou envolvimento em atividades agrícolas.^{[6] [11] [12] [13]}

Fisiopatologia

Espécies de *Nocardia* são facilmente inaladas com a poeira, especialmente em áreas secas. Após a inalação, as bactérias podem colonizar os pulmões ou produzir uma doença respiratória aguda, subaguda ou crônica, dependendo do estado imune do paciente. A grande maioria dos casos disseminados é produzida por disseminação hematogênica a partir dos pulmões. Os órgãos afetados mais frequentemente são o sistema nervoso central (SNC) e a pele, mas quase todos os órgãos podem ser envolvidos. Raramente, a disseminação ocorre por continuidade de uma parte do corpo para uma parte do corpo adjacente.[6] Pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos podem apresentar nocardiose do SNC, mesmo que o envolvimento primário não seja evidente.[16]

Em pacientes com nocardiose cutânea primária, a infecção ocorre após a inoculação direta da pele. A partir daí, a infecção pode evoluir para uma infecção superficial ou progredir em profundidade e afetar os tecidos subcutâneos. É possível que ocorra envolvimento linfático dos linfonodos e vasos linfáticos, assim como uma forma nodular-linfangítica. A infecção pode se disseminar para tecidos cutâneos ainda mais profundos e evoluir ao longo de meses ou anos como um micetoma (actinomicetoma).[6] [11] [12] [13] Não há evidências definitivas de transmissão da infecção por *Nocardia* entre pessoas.[17]

Classificação

Categorias clínicas

Não há uma classificação da doença aceita internacionalmente. As categorias clínicas padrão comumente aceitas são as seguintes:

Nocardiose pulmonar

- Causada por diversas espécies de *Nocardia*. Pneumonia aguda, subaguda ou crônica com padrões radiográficos diferentes (processo de enchimento alveolar, cavidades, empiema e/ou abscessos). Comum em pacientes com doença pulmonar estrutural.

Nocardiose cutânea

- Causada principalmente por *N. brasiliensis*. Pacientes imunocompetentes com inoculação traumática podem desenvolver uma doença cutânea superficial (nocardiose cutânea primária), doença de linfoma cutâneo (nocardiose esporotricóide) ou micetomas (actinomicetomas).

Nocardiose disseminada

- Causada por diversas espécies de *Nocardia*. Na maioria dos casos, a disseminação ocorre a partir dos pulmões e mais frequentemente envolve o sistema nervoso central (SNC), a pele e os tecidos moles. Isso é observado tipicamente em pacientes imunocomprometidos (por exemplo, receptores de transplantes de órgãos e pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS]).

Prevenção primária

A nocardiose não é considerada transmissível entre pessoas; portanto, não são necessárias medidas para prevenir a infecção em contatos familiares, em ambientes hospitalares, ou na comunidade.^[17]

Prevenção secundária

Como as espécies de *Nocardia* são saprófitos ambientais ubíquos que vivem no solo e na água, é muito difícil realizar a prevenção primária em pacientes suscetíveis. No entanto, as medidas tomadas para prevenir aspergilose invasiva (por exemplo, evitar contato com plantas) também podem prevenir a nocardiose. A profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima nos primeiros 6 meses após transplante, e em pacientes infectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV) com uma celularidade de células T CD4 <200 células/mm³ pode reduzir a taxa de infecção por *Nocardia*. No entanto, foram relatados alguns casos sob profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima.^[80]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 29 anos apresenta uma história de 1 mês de tosse produtiva, fraqueza, mal-estar, febre e perda de peso. Sua história médica pregressa é significativa para tabagismo intenso, alcoolismo, promiscuidade sexual e uso de drogas intravenosas com compartilhamento de agulhas. Ele também é positivo ao vírus da imunodeficiência humana (HIV-positivo) e não está sob cuidados clínicos. Ele não toma nenhum medicamento. O exame físico é significativo para sinais de desnutrição; estertores bilaterais e difusos; candidíase oral; um abscesso subcutâneo na perna esquerda com secreções purulentas; e condilomas perineais. O restante do exame físico não apresenta nada digno de nota.

Outras apresentações

A nocardiose pulmonar pode se manifestar clinicamente com pneumonia aguda, subaguda ou crônica. Os padrões radiográficos incluem infiltrados lobares, abscessos, cavidades ou derrames pleurais que podem representar um empiema. Portanto, podem ser observadas diversas manifestações respiratórias. Pacientes imunocompetentes também podem apresentar nocardiose pulmonar, embora isso seja menos frequente. Em pacientes imunossuprimidos, espécies de *Nocardia* podem se disseminar a partir dos pulmões para outros locais do corpo, sobretudo para a pele e o sistema nervoso central (SNC). Em alguns casos, os abscessos subcutâneos e os abscessos cerebrais são responsáveis pelos sintomas clínicos iniciais. O comprometimento do SNC sempre deve ser descartado em pacientes imunossuprimidos com infecção por *Nocardia*, mesmo naqueles sem sintomas neurológicos. Uma inoculação direta na pele pode causar nocardiose cutânea primária, geralmente em pacientes imunocompetentes, com envolvimento cutâneo superficial ou abscessos cutâneos. Localizações oculares, endovasculares, renais, osteoarticulares e outras foram descritas raramente em diferentes tipos de pacientes imunossuprimidos e, menos frequentemente, em pacientes imunocompetentes.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os achados clínicos e radiográficos na nocardiose pulmonar, disseminada e cutânea são inespecíficos. Eles podem ser confundidos com uma variedade de outras infecções bacterianas, incluindo actinomicose e tuberculose, assim como infecções fúngicas e malignidades que afetem os pulmões, a pele e o cérebro.[5]

Características da história e físicas

Deve-se suspeitar de nocardiose em pacientes imunocomprometidos com pneumonia aguda, subaguda ou crônica, ou em pacientes com lesões no sistema nervoso central (SNC) ou na pele e nos tecidos moles. Estar alerta para a possibilidade de nocardiose pode acelerar a investigação diagnóstica, sobretudo em pacientes com fatores predisponentes. O sexo masculino é um fator de risco fraco. Sintomas de doença pulmonar são tipicamente inespecíficos e podem incluir febre e tosse com produção de escarro. Pacientes com doença no SNC geralmente têm 1 ou mais abscessos cerebrais e, assim, apresentarão sinais neurológicos focais de pressão intracraniana elevada (ou seja, náuseas, vômitos, cefaleia, confusão e nível de consciência deprimido). Pacientes com doença cutânea frequentemente têm úlceras cutâneas ou abscessos.

Exames laboratoriais

O diagnóstico de nocardiose requer isolamento e identificação dos organismos a partir de um espécime clínico. Como as colônias de *Nocardia* podem levar até 2 semanas para aparecer, é importante notificar o laboratório quando houver suspeita de infecção por *Nocardia*. Medidas podem ser tomadas para otimizar o reconhecimento e recuperação do organismo. A *Nocardia* pode se disseminar para praticamente qualquer órgão; portanto, as amostras clínicas podem variar. Como a maioria dos casos é pulmonar, as amostras mais frequentes são de escarro, lavagem broncoalveolar ou de outros espécimes respiratórios. Outras amostras podem ser de biópsias da pele, aspiração de coleções de fluidos subcutâneos profundos, líquido cefalorraquidiano e esfregaços de biópsias.[17] A *Nocardia* raramente é observada como um contaminante no laboratório, e cada isolado precisa ser avaliado cuidadosamente.[41] Sorologia geralmente não é útil, porque nenhuma técnica sorológica única pode detectar todas as espécies clinicamente relevantes. Além disso, a resposta dos anticorpos geralmente é prejudicada em pacientes imunocomprometidos.[6]

Colorações de Gram e álcool-ácido resistente

- Exames microscópicos e macroscópicos de espécimes enviados para cultura são a primeira etapa para fornecer um diagnóstico.[6] A coloração com coloração álcool-ácido resistente modificada, e sobretudo com coloração de Gram, é especialmente importante para proporcionar um diagnóstico presuntivo rápido enquanto se aguardam os resultados da cultura.[18]

[Fig-1]

- A maioria das cepas de *Nocardia* são álcool-ácido resistentes em esfregaços diretos se um ácido fraco for utilizado para a descoloração. A coloração de Gram e a coloração álcool-ácido resistente modificada devem ser consideradas na avaliação inicial de um possível caso de nocardiose.
- Amostras podem ser coletadas novamente se os espécimes iniciais forem negativos mas ainda houver uma alta suspeita de infecção.
- A tuberculose pode ser diferenciada, porque as micobactérias não apresentam uma boa coloração com a coloração de Gram ou com a coloração álcool-ácido resistente modificada, e são microscopicamente diferentes. O *Actinomyces* pode ser diferenciado da *Nocardia*, porque o *Actinomyces* não é corado pela coloração álcool-ácido resistente modificada.[5]

[Fig-2]

Culturas

- Espécies de *Nocardia* podem crescer na maioria dos meios não seletivos utilizados rotineiramente para cultura de bactérias, fungos e micobactérias. Em geral, as colônias têm uma aparência esbranquiçada ou de bola de algodão em razão da presença de filamentos aéreos abundantes.[17]
- Em espécimes como escarro, que contêm uma flora mista, colônias de *Nocardia* podem facilmente ser obscurecidas por outras bactérias que crescem mais rapidamente. A produção de colônias pode aumentar com o uso de meios seletivos, como ágar Thayer-Martin com antibióticos, mas a suspeita de nocardiose precisa ser comunicada ao laboratório para otimizar o reconhecimento e recuperação do organismo. O crescimento de espécies de *Nocardia* pode levar de 48 horas a várias semanas, mas colônias típicas geralmente são observadas após 3 a 5 dias.[42]

Tipagem da espécie e técnicas moleculares

- Uma vez que o micro-organismo tenha sido isolado, vários exames laboratoriais podem ser utilizados para diferenciar a espécie. As espécies podem ser identificadas inicialmente por testes de tipagem bioquímica da espécie, que permitem a identificação de *N. asteroides sensu stricto*, *N.*

transvalensis (N asteroides IV), N farcinica, N otitidiscaviarum, N brasiliensis, N pseudobrasiliensis, N brevicatena e N nova.[41]

- A taxonomia da Nocardia está sob contínua revisão, e a identificação final do tipo em alguns casos pode exigir confirmação por técnicas moleculares, como sequenciamento do ácido ribonucleico ribossômico (rRNA) 16S ou tipagem baseada em reação em cadeia da polimerase do espaçador intergênico, as quais podem alterar a identificação bioquímica inicial.[43] [44] A tipagem da espécie é muito importante, pois espécies diferentes têm perfis de resistência diferentes, e essa informação é crucial para ajustar o tratamento com antibióticos.[6] [45] [46] Conforme afirmado anteriormente, o diagnóstico e a tipagem da nocardiose foram realizados com êxito com técnicas moleculares, incluindo também reação em cadeia da polimerase e reação em cadeia da polimerase em tempo real, mas essa tecnologia não está disponível em todos os laboratórios de microbiologia clínica.[47]
- A tecnologia de ionização-dessorção a laser assistida por matriz acoplada a espectrometria de massa por tempo de voo (MALDI-TOF MS) é uma ferramenta promissora para a tipagem rápida da espécie. Amplamente utilizada para outras bactérias, ela ainda está sendo avaliada para a Nocardia, mas parece ser muito promissora para uma identificação rápida da espécie a partir de uma cultura positiva.[48] [49] Evidências mais recentes sugerem que uma grande proporção de espécies e complexos de Nocardia possa ser identificada precisamente, e que as bibliotecas de MALDI podem ser facilmente implementadas entre as instituições.[50] [51]
- A identificação e tipagem de acordo com os genes gyrB e rpoB, é outra técnica nova sendo avaliada atualmente.[52]

Exames por imagem

Não há um padrão radiológico específico para nocardiose pulmonar ou disseminada. No entanto, alguns tipos de imagens foram reportados mais frequentemente e podem sugerir o diagnóstico.

- Radiografia torácica e tomografia computadorizada (TC) do tórax mostram imagens nodulares e cavidades frequentemente observadas na nocardiose pulmonar.[18] [53]
[Fig-3]
- Uma TC, ou preferivelmente uma ressonância nuclear magnética (RNM), cranioencefálica sempre deve ser realizada para descartar envolvimento neurológico, pois os sintomas neurológicos podem ser inicialmente muito sutis em pacientes com nocardiose disseminada.[54] Imagens cranioencefálicas frequentemente também demonstram abscessos na nocardiose disseminada, mas sua aparência não é diferente daqueles produzidos por outras bactérias. Cavidades são especialmente comuns entre pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).[26] [54] [55] [56] Abscessos cerebrais também podem mimetizar outras condições, sobretudo malignidade e metástases cerebrais.[56]
[Fig-4]

Biópsia cirúrgica

Embora o diagnóstico possa frequentemente ser confirmado com amostras não invasivas, como escarro, ocasionalmente, são necessários procedimentos cirúrgicos para obter espécimes e descartar ou confirmar a etiologia por Nocardia do processo. Isso pode ser particularmente importante para envolvimento neurológico em pacientes imunocomprometidos, nos quais o espectro de micro-organismos pode ser mais amplo que em pacientes imunocompetentes.[35] [54] [56] Nesse cenário clínico, deve-se considerar uma biópsia estereotáxica do cérebro para pacientes com abscessos cerebrais.[54] [57] [58]

Fatores de risco

Fortes

receptores de transplante de órgão sólido e de células-tronco hematopoéticas

- A imunidade celular deficiente desses pacientes os torna altamente suscetíveis a infecções por espécies de *Nocardia*.[\[18\]](#) Essas infecções são uma causa bem conhecida, embora rara, de infecção pulmonar e disseminada em receptores de transplantes de órgãos sólidos[\[19\]](#) [\[20\]](#) e de células-tronco hematopoéticas.[\[21\]](#) [\[22\]](#)
- A frequência de infecções por *Nocardia* em receptores de transplantes de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoéticas varia entre 0.04% e 3.5%, e essas infecções foram relatadas na sua maioria em receptores de transplantes de coração, rins, fígado, pulmão e células-tronco.[\[7\]](#) [\[8\]](#) [\[9\]](#) [\[23\]](#)
- A incidência de nocardiose é aproximadamente 340 vezes mais alta entre receptores de transplante de medula óssea que na população em geral.[\[10\]](#)
- A ocorrência de infecção por *Nocardia* no primeiro mês após o transplante de órgão é incomum, mas precisa ser considerada se tiver havido uso recente de imunossupressão agressiva. Ser receptor de corticosteroides em altas doses, uma história de doença por citomegalovírus, e altos níveis de inibidores de calcineurina foram descritos como fatores de risco independentes para infecção por *Nocardia* entre receptores de transplantes de órgãos.[\[24\]](#)
- A profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima nos primeiros 6 meses após o transplante para a prevenção de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* reduz a taxa de infecções por *Nocardia*.[\[25\]](#)

positivo ao vírus da imunodeficiência humana (HIV-positivo) e baixa celularidade de células T CD4 (<100 células/mm³)

- Pacientes com baixa celularidade de células T CD4 (<100 células/mm³) apresentam o maior risco de desenvolver nocardiose em decorrência da imunidade celular deficiente.[\[26\]](#) A síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) foi identificada como principal fator de risco para nocardiose em grandes centros de referência.[\[27\]](#)
- A incidência de nocardiose é aproximadamente 140 vezes mais alta entre pacientes com AIDS que na população em geral.[\[10\]](#)
- Embora a incidência de nocardiose seja baixa entre pacientes com AIDS (entre 0.1% e 0.4%), ela está associada a alta morbidade e mortalidade.[\[17\]](#) [\[28\]](#)
- A maioria das infecções tem envolvimento pulmonar ou é disseminada.[\[29\]](#)
- A profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima para a prevenção de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com <200 células T CD4/mm³ reduz a taxa de nocardiose.[\[25\]](#) Como o quadro clínico pode ser muito semelhante, o diagnóstico de nocardiose pode ser tardio ou mesmo errôneo em pacientes HIV-positivos com suspeita clínica de tuberculose.[\[30\]](#)
- O desfecho é insatisfatório com o diagnóstico tardio.[\[29\]](#)

imunossupressão

- O uso sistêmico de corticosteroides causa uma supressão seletiva da imunidade celular.[\[31\]](#) Muitos relatos de casos descrevem o uso prolongado de corticosteroides sistêmicos como um principal fator predisponente para nocardiose pulmonar e disseminada. A corticoterapia frequentemente está associada a outros fatores predisponentes, como doenças pulmonares, doenças autoimunes[\[32\]](#) ou transplante.

- Uso de medicamentos anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) para diversas doenças, como doença inflamatória intestinal, também foi vinculado ao desenvolvimento de nocardiose.[33]

doença pulmonar estrutural

- Bronquiectasia e outras anormalidades estruturais pulmonares, como fibrose cística, foram reportadas como fatores de risco importantes para colonização por espécies de *Nocardia*. [34] Pacientes com esse quadro clínico frequentemente estão sob corticoterapia e, portanto, ainda mais suscetíveis a nocardiose invasiva.

malignidade e quimioterapia

- Pacientes com tumor de órgão sólido e malignidades onco-hematológicas, recebendo ou não quimioterapia, são reportados como suscetíveis à *Nocardia* em várias séries de casos e relatos de casos. [3] [35] [36] [37] [38] [39] Além disso, pacientes com malignidades onco-hematológicas frequentemente recebem corticoterapia, a qual é outro importante fator predisponente. [40]

Fracos

sexo masculino

- A nocardiose foi reportada 2 a 3 vezes mais frequentemente entre pacientes do sexo masculino que do sexo feminino. [5]

trabalho agrícola

- Pacientes com nocardiose cutânea primária geralmente são trabalhadores agrícolas, nos quais as portas de entrada são a pele e os tecidos moles. A infecção ocorre após qualquer perfuração ou outra introdução direta traumática de *Nocardia* com outros micro-organismos. [17]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Fatores de risco fortes incluem comprometimento da imunidade celular, doença pulmonar estrutural, malignidade ou quimioterapia.

tosse com escarro purulento (comum)

- Infecção pulmonar é o quadro clínico mais frequente de nocardiose, representando aproximadamente dois terços dos casos. Nenhum sinal ou sintoma específico pode ser associado ao envolvimento pulmonar, e o quadro clínico pode ser agudo, subagudo ou crônico. Febre, tosse e expectoração purulenta são comumente observadas. Os pacientes podem apresentar nódulos ou cavidades na radiografia torácica. Derrame pleural e empiema também são comuns. [18]

febre (comum)

- Sintoma manifesto típico de nocardiose pulmonar.

Outros fatores de diagnóstico

sexo masculino (comum)

- A nocardiose foi reportada 2 a 3 vezes mais frequentemente em pacientes do sexo masculino que do sexo feminino.[5]

cefaleia (comum)

- Causada pela pressão intracraniana elevada decorrente de abscessos cerebrais.

náuseas e vômitos (comum)

- Causada pela pressão intracraniana elevada decorrente de abscessos cerebrais.

confusão (comum)

- Causada pela pressão intracraniana elevada decorrente de abscessos cerebrais.

consciência deprimida (comum)

- Causada pela pressão intracraniana elevada decorrente de abscessos cerebrais.

úlceras ou abscessos cutâneos (comum)

- Metade dos casos de nocardiose pulmonar envolve locais do corpo diferentes dos pulmões. Aproximadamente 20% dos pacientes com infecção disseminada se apresentam somente com doença extrapulmonar, e os locais do corpo afetados mais frequentemente são o sistema nervoso central (SNC), a pele e os tecidos moles.[6]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Colorações de Gram e álcool-ácido resistente <ul style="list-style-type: none"> • O primeiro exame realizado quando há suspeita de infecção por Nocardia. • A coloração de Gram permite fazer uma diferenciação entre Nocardia e micobactérias. Embora seja menos sensível que a coloração de Gram, a coloração álcool-ácido resistente modificada permite fazer uma distinção entre Nocardia e Actinomyces.[5] Deve ser realizada para confirmar uma amostra suspeita positiva com a coloração de Gram. <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p>	filamentos brocados e ramificados

Exame	Resultado
cultura <ul style="list-style-type: none"> Espécies de <i>Nocardia</i> podem crescer na maioria dos meios não seletivos utilizados rotineiramente para cultura de bactérias, fungos e micobactérias.[17] No entanto, o laboratório deve ser alertado quando houver suspeita de <i>Nocardia</i>, porque as culturas podem levar várias semanas para se tornarem positivas. Além disso, devem-se tomar medidas especiais para otimizar o reconhecimento e recuperação do organismo. A presença de hifas aéreas fará a diferenciação entre o gênero <i>Nocardia</i> e outros gêneros relacionados, incluindo <i>Rhodococcus</i>, <i>Gordonia</i>, <i>Corynebacterium</i> e <i>Mycobacterium</i>. A morfologia da colônia de <i>Nocardia</i> é variável, dependendo da espécie envolvida.[6] 	as colônias mostram uma aparência esbranquiçada ou de bola de algodão
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada porque a apresentação pulmonar é a forma mais frequente da doença. No entanto, não há um padrão radiológico específico para a nocardiose pulmonar.[18] [53] Pacientes colonizados com uma infecção pulmonar invasiva por <i>Nocardia</i> geralmente têm anormalidades pulmonares prévias, como sequelas de tuberculose, bronquiectasia ou enfisema. Radiografias torácicas prévias são muito úteis para comparar a evolução clínica e a presença de novas anormalidades. 	consolidação alveolar, cavidades, nódulos, derrame pleural

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tipagem bioquímica da espécie <ul style="list-style-type: none"> Um conjunto inicial de 9 testes diferentes permitem a identificação de <i>Nocardia asteroides sensu stricto</i>, <i>N. transvalensis</i> (<i>N. asteroides</i> IV), <i>N. farcinica</i>, <i>N. otitidiscaviarum</i>, <i>N. brasiliensis</i>, <i>N. pseudobrasiliensis</i>, <i>N. brevicatena</i> e <i>N. nova</i>. [41] 	complexo da espécie ou nível da espécie
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Informações mais detalhadas que na radiografia torácica. Muito útil quando há suspeita de infecção oportunista antes de realizar uma lavagem broncoalveolar. [Fig-3] 	consolidação, cavidades, nódulos, derrame pleural
tomografia computadorizada (TC) do crânio <ul style="list-style-type: none"> Abscessos cerebrais são a apresentação mais frequente em pacientes com envolvimento neurológico por <i>Nocardia</i>. [54] [55] [56] Eles também podem mimetizar malignidade ou metástases. [56] Exames de imagem do crânio (TC ou ressonância nuclear magnética [RNM]) devem ser solicitados para todos os pacientes com uma infecção confirmada ou suspeita por <i>Nocardia</i>, mesmo que sintomas neurológicos não estejam presentes. [54] [Fig-4] 	abscessos
ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio <ul style="list-style-type: none"> Se possível, uma RNM deve ser solicitada para todos os pacientes com uma infecção confirmada ou suspeita por <i>Nocardia</i>, mesmo que sintomas neurológicos não estejam presentes. [54] 	abscessos

Novos exames

Exame	Resultado
sequenciamento do ácido ribonucleico ribossômico (rRNA) 16S <ul style="list-style-type: none"> Os métodos moleculares para identificação da espécie de Nocardia podem fornecer resultados mais precisos e rápidos que os métodos convencionais utilizando exames bioquímicos e de suscetibilidade.[59] Após a tipagem molecular, a espécie identificada pode mudar; a concordância com os métodos convencionais varia de 70% a 90%.[59] Técnicas moleculares para a tipagem da Nocardia não estão disponíveis na maioria dos laboratórios, mas elas podem ser consideradas quando a evolução de um paciente não for favorável após a identificação bioquímica do organismo e tratamento apropriado ter sido administrado. 	espécie
identificação e tipagem de acordo com os genes gyrB e rpoB <ul style="list-style-type: none"> A identificação e tipagem, de acordo com os genes gyrB e rpoB, é uma nova técnica sendo avaliada atualmente para a identificação ao nível da espécie.[52] 	espécie
tecnologia de ionização-dessorção a laser assistida por matriz acoplada a espectrometria de massa por tempo de voo (MALDI-TOF MS) <ul style="list-style-type: none"> Evidências sugerem que uma grande proporção de espécies e complexos de Nocardia possa ser identificada por MALDI-TOF MS, e que as bibliotecas de MALDI podem ser facilmente implementadas entre as instituições.[50] [51] 	espécies/complexos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de diferenciar clinicamente. Em pacientes imunocompetentes, cavidades são mais frequentemente relacionadas à tuberculose. Em pacientes imunocomprometidos, sobretudo pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), cavidades são menos frequentemente associadas à tuberculose e são muito comuns na nocardiose.[26] 	<ul style="list-style-type: none"> O Mycobacterium pode ser diferenciado da Nocardia em amostras clínicas, porque as micobactérias não apresentam uma boa coloração com a coloração de Gram ou com coloração álcool-ácido resistente modificada. Elas também são microscopicamente diferentes da Nocardia.[5]
Actinomicose	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> O Actinomyces pode ser diferenciado da Nocardia em amostras clínicas, porque o Actinomyces não é corado pela coloração álcool-ácido resistente modificada.[5]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Abscesso pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Evidências de espécies de Nocardia no escarro ou em outros espécimes permitem fazer a diferenciação.
Abscesso cerebral	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Evidências de espécies de Nocardia em espécimes clínicos permitem diferenciar esses organismos de outros no diagnóstico diferencial, mas às vezes é necessário realizar procedimentos invasivos (por exemplo, biópsia estereotáxica do cérebro) para confirmar ou descartar nocardiose disseminada.[54] [57] [58]
Infecções fúngicas oportunistas pulmonares e disseminadas	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de diferenciar clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Evidências de filamentos, detecção de antígenos fúngicos ou de ácidos nucleicos, e culturas fúngicas no escarro ou em outros espécimes permitem fazer a diferenciação.

Abordagem passo a passo do tratamento

Como a nocardiose é uma doença rara, a escolha do medicamento, sua administração e a duração do tratamento não foram bem estabelecidas em ensaios clínicos. A maioria das recomendações baseia-se nos resultados de pesquisas básicas, modelos animais e opiniões de especialistas clínicos.

Embora os exames de suscetibilidade para todos os isolados clinicamente significativos de *Nocardia* sejam recomendados, geralmente os clínicos começam o tratamento de forma empírica, enquanto os resultados ainda não estão disponíveis. As sulfonamidas (por exemplo, sulfametoxazol/trimetoprima) têm sido os agentes de escolha para o tratamento da nocardiose há mais de 60 anos. Dependendo do quadro clínico, da evolução da doença e do local do corpo envolvido, também pode ser necessário realizar um tratamento cirúrgico adjuvante.

Tratamento clínico inicial para pacientes com doença grave

Consideram-se como doença grave os casos de doença disseminada, envolvimento do sistema nervoso central (SNC), doença pulmonar com cavidades ou derrames pleurais, ou doença em um paciente imunocomprometido. Embora classicamente as sulfonamidas sejam o medicamento de primeira escolha, pacientes com doença grave exigem a administração de 2 ou mais medicamentos ativos. As taxas de mortalidade permanecem elevadas com monoterapia à base de sulfonamidas, e recidivas são frequentes. Além disso, esses medicamentos estão associados a uma alta incidência de eventos adversos, como reações alérgicas ou náuseas intensas.[60] Espécies diferentes têm perfis de resistência antimicrobiana diferentes, e alguns delas, assim como determinadas cepas, podem ser resistentes a sulfonamidas.[61]

- Sulfonamidas em combinação com amicacina e um betalactâmico cobrem todos os isolados clínicos, e não foi relatada nenhuma resistência a essa combinação.[6] [62] Alguns especialistas recomendam um esquema de 3 medicamentos, o qual consiste em sulfametoxazol/trimetoprima, amicacina e ceftriaxona ou uma carbapenema (imipeném/cilastatina). Outros autores consideram que as sulfonamidas não são necessárias no esquema inicial e que imipeném/cilastatina associados a amicacina sejam uma boa combinação inicial.[3] [61] Um possível problema com esse esquema pode ser a presença de uma espécie resistente ao betalactâmico em um paciente com envolvimento do SNC. Nessa situação clínica, o tratamento pode ser insuficiente devido à penetração limitada dos aminoglicosídeos no SNC.
- A linezolida demonstrou forte atividade in vitro contra a maioria das espécies e cepas testadas.[63] Embora a experiência clínica ainda seja limitada, há alguns relatos com boas respostas clínicas.[64] [65] O tratamento também foi bem-sucedido em pacientes com envolvimento do SNC.[66] Portanto, nos casos em que houver contraindicações ou efeitos adversos em resposta ao tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima, imipeném/cilastatina, ou amicacina, a linezolida é um medicamento alternativo interessante para o tratamento empírico inicial, e pode ser administrado por via oral para o tratamento de acompanhamento. No entanto, em um estudo, embora com um número pequeno de pacientes (n=11), 45% dos pacientes desenvolveram mielossupressão e 18% desenvolveram neuropatia como efeitos adversos do tratamento com linezolida para nocardiose.[65] Por esse motivo, a linezolida não pode ser considerada um tratamento de primeira linha.
- O tratamento precisa ser iniciado por via intravenosa e mantido por pelo menos 2 semanas. Depois de 2 semanas os pacientes podem passar a ser tratados com terapia oral, contanto que tenha havido uma boa melhora clínica. Não está claro se a combinação sulfametoxazol/

trimetoprima é mais ativa que o componente de sulfonamida isolado, mas em alguns países sulfametoxazol/trimetoprima são a única sulfonamida intravenosa disponível. Inicialmente, recomenda-se uma dose mais alta, a qual será reduzida posteriormente.[60]

Tratamento clínico inicial para pacientes com doença pulmonar não grave

Recomenda-se o tratamento combinado com sulfametoxazol/trimetoprima e outro agente primário bactericida, como moxifloxacino, ciprofloxacino, ceftriaxona ou minociclina.[18] O tratamento pode ser ajustado após os exames de tipagem e sensibilidade.

Tratamento clínico inicial para pacientes com doença cutânea

Para pacientes imunocompetentes com todas as formas de nocardiose cutânea, a monoterapia com sulfametoxazol/trimetoprima pode ser adequada.[12] [67] Terapia combinada com moxifloxacino ou ciprofloxacino pode ser necessária, sobretudo para micetoma[68] ou se houver envolvimento de tecidos profundos ou extensão para os ossos. Demonstrou-se que o imipeném é eficaz para actinomicetomas causados por *Nocardia* refratária a sulfonamidas.[69]

Tratamento de acompanhamento

Quando os resultados dos exames de tipagem e sensibilidade estiverem disponíveis, o tratamento poderá ser ajustado e agentes orais poderão ser considerados para o tratamento de acompanhamento. Outros medicamentos potencialmente úteis, de acordo com as espécies envolvidas, são cefalosporinas (por exemplo, ceftriaxona), outros betalactâmicos (por exemplo, amoxicilina/ácido clavulânico), sulfametoxazol/trimetoprima, minociclina, quinolonas (por exemplo, ciprofloxacino, moxifloxacino), linezolida e carbapenemas (por exemplo, meropeném, imipeném/cilastatina, ertapeném). A maioria dos isolados de *Nocardia farcinica* é resistente a cefalosporinas, mas as cefalosporinas são altamente ativas contra *N. asteroides* tipo VI, *N. nova* e *N. abscessus*. Essa última espécie é mais frequentemente resistente a imipeném/cilastatina. A *N. cyriacigeorgica* é um patógeno humano recém-nomeado, mas bem reconhecido,[70] e também foi relatado como resistente a imipeném/cilastatina.[45] Como a suscetibilidade para diferenciar carbapenemas muda segundo as diferentes espécies de *Nocardia*, pode haver utilidade em testar a suscetibilidade de *Nocardia* a imipeném/cilastatina, meropeném e ertapeném.[71] As quinolonas são ativas contra a maioria das cepas de *N. farcinica* e *N. brasiliensis*. A *N. brasiliensis* frequentemente também é suscetível a amoxicilina/ácido clavulânico.[6] No entanto, como os padrões de resistência dentro da mesma espécie podem diferir, o tratamento será individual para cada paciente e não pode ser padronizado.

Duração do tratamento e profilaxia secundária

A duração da terapia é variável e depende do local das lesões e do estado imune do paciente. A nocardiose cutânea primária pode ser tratada por 1 a 3 meses. No entanto, o micetoma requer uma terapia mais prolongada. Nocardiose pulmonar e disseminada sem envolvimento do SNC deve ser tratada por pelo menos 6 meses.[17] Para pacientes com envolvimento do SNC, a duração do tratamento depende das respostas clínicas e das imagens, mas geralmente o tratamento precisa ser mantido por 1 ano ou mais. Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com baixa celularidade de células T CD4 e pacientes que receberam transplantes, a profilaxia secundária com um agente oral ativo precisa ser mantida até a melhora do estado imune.[26]

Tratamento cirúrgico

Alguns locais de nocardiose podem exigir um tratamento cirúrgico adjuvante, sobretudo para pacientes com abscessos cerebrais. No entanto, a abordagem ideal de tratamento não foi estabelecida, e abscessos cerebrais por *Nocardia* têm sido manejados de forma conservadora com aspirações estereotáxicas, ou com craniotomia aberta e enucleação.[54] [72] [73] Portanto, cada caso precisa de uma cuidadosa avaliação multidisciplinar realizada pelo médico primário, pelo especialista em doenças infecciosas e pelo cirurgião. Cirurgia ou broncoscopia também podem ser consideradas para drenar abscessos pulmonares ou empiemas.[5]

Às vezes, as lesões cutâneas e o micetoma podem exigir tratamento cirúrgico,[74] [75] assim como algumas infecções oculares[76] [77] e casos raros com envolvimento de outras partes do corpo.[78] [79]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
nocardiose grave: doença disseminada, envolvimento do sistema nervoso central (SNC), lesões pulmonares cavitárias ou imunocomprometimento		
	1a	terapia combinada com sulfametoxazol/trimetoprima
	adjunto	cirurgia
	mais	antibioticoterapia de manutenção
	2a	terapia combinada com linezolida
	adjunto	cirurgia
	mais	antibioticoterapia de manutenção
nocardiose não grave: imunocompetente, não disseminada, sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC), sem lesões pulmonares cavitárias		
■ doença pulmonar	1a	terapia combinada com sulfametoxazol/trimetoprima
	mais	antibioticoterapia de manutenção
■ cutânea: sem micetoma ou envolvimento ósseo ou de articulação	1a	monoterapia com sulfametoxazol/trimetoprima
	adjunto	cirurgia

Agudo		(resumo)	
■ cutânea: com micetoma, envolvimento ósseo ou de articulação	mais	antibioticoterapia de manutenção	
	1a	terapia combinada com sulfametoxazol/trimetoprima	
	adjunto	cirurgia	
	mais	antibioticoterapia de manutenção	

Opções de tratamento

Agudo

nocardiose grave: doença disseminada, envolvimento do sistema nervoso central (SNC), lesões pulmonares cavitárias ou imunocomprometimento

1a

terapia combinada com sulfametoxazol/trimetoprima

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 10-20 mg/kg/dia por via intravenosa/oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas inicialmente durante a fase de indução, a dose pode ser reduzida para 5-10 mg/kg/dia posteriormente

A dose refere-se ao componente trimetoprima.

-e-

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas, máximo de 1.5 g/dia

-e-

» **ceftriaxona**: 1 g por via intravenosa/intramuscular a cada 12 horas

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 10-20 mg/kg/dia por via intravenosa/oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas inicialmente durante a fase de indução, a dose pode ser reduzida para 5-10 mg/kg/dia posteriormente

A dose refere-se ao componente trimetoprima.

-e-

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas, máximo de 1.5 g/dia

-e-

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas

A dose refere-se ao componente de imipeném.

Opções secundárias

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas, máximo de 1.5 g/dia

-e-

Agudo

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

» Para pacientes com um isolado positivo de espécie de *Nocardia* e com doença grave, é preciso começar o tratamento agressivo inicial com 2 ou 3 medicamentos para garantir uma ampla cobertura de todas as possíveis espécies envolvidas.

» Sulfametoxazol/trimetoprima ainda são considerados os medicamentos de primeira escolha, e a combinação de um antibiótico carbapenêmico (por exemplo, imipeném/cilastatina) e um aminoglicosídeo (por exemplo, amicacina) assegura pelo menos 1 medicamento ativo contra todas as espécies.[3] [6] [61] [67]

» Inicialmente, é preciso começar com terapia intravenosa, a qual precisa ser mantida por pelo menos 2 semanas. Após melhora clínica, os pacientes podem passar a receber o tratamento por via oral.

adjunto **cirurgia**

» Pode ser necessária para drenar ou remover empiemas ou abscessos cutâneos, pulmonares ou do SNC que não estejam respondendo à medicação.

mais **antibioticoterapia de manutenção**

Opções primárias

» **ceftriaxona**: 2 g por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 875 mg por via oral duas vezes ao dia
A dose se refere ao componente amoxicilina.

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **minociclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

Agudo

» **ciprofloxacino**: 500-750 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **linezolida**: 600 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **meropeném**: 500-1000 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **ertapeném**: 1 g por via intravenosa a cada 24 horas

» Quando os resultados dos exames de tipagem e sensibilidade estiverem disponíveis, o tratamento poderá ser ajustado e agentes orais poderão ser considerados para o tratamento de acompanhamento. Como os padrões de resistência dentro da mesma espécie podem diferir, o tratamento será individual para cada paciente e não pode ser padronizado. A escolha do(s) agente(s) é individualizada com base na cultura e sensibilidade.

» Medicamentos potencialmente úteis, de acordo com as espécies envolvidas, são cefalosporinas (por exemplo, ceftriaxona), outros betalactâmicos (por exemplo, amoxicilina/ácido clavulânico), sulfametoxazol/trimetoprima, minociclina, quinolonas (por exemplo, ciprofloxacino, moxifloxacino), linezolida e carbapenemas (por exemplo, meropeném, imipeném/cilastatina, ertapeném).

» A maioria dos isolados de *Nocardia farcinica* é resistente a cefalosporinas, mas as cefalosporinas são altamente ativas contra *N*

Agudo

asteroides tipo VI, N nova e N abscessus. Essa última espécie é mais frequentemente resistente a imipeném/cilastatina. Como a suscetibilidade para diferenciar carbapenemas muda segundo as diferentes espécies de *Nocardia*, pode haver utilidade em testar a suscetibilidade de *Nocardia* a imipeném/cilastatina, meropeném e ertapeném.[71]

» As quinolonas são ativas contra a maioria das cepas de *N. farcinica* e *N. brasiliensis*. A *N. brasiliensis* frequentemente também é suscetível a amoxicilina/ácido clavulânico.[6]

» Nocardiose pulmonar e disseminada sem envolvimento do SNC deve ser tratada por pelo menos 6 meses.[17] Para pacientes com envolvimento do SNC, a duração do tratamento depende das respostas clínicas e das imagens, mas geralmente o tratamento precisa ser mantido por 1 ano ou mais. Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com baixa celularidade de células T CD4 e pacientes que receberam transplantes, a profilaxia secundária com um agente oral ativo precisa ser mantida até a melhora do estado imune.[26]

» A terapia de manutenção poderá ser continuada por via intravenosa se não houver opção adequada disponível por via oral.

2a terapia combinada com linezolida

Opções primárias

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa/oral a cada 12 horas

-e-

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 10-20 mg/kg/dia por via intravenosa/oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas inicialmente durante a fase de indução, a dose pode ser reduzida para 5-10 mg/kg/dia posteriormente
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

-e-

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas, máximo de 1.5 g/dia

OU

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa/oral a cada 12 horas

-e-

Agudo

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 10-20 mg/kg/dia por via intravenosa/oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas inicialmente durante a fase de indução, a dose pode ser reduzida para 5-10 mg/kg/dia posteriormente

A dose refere-se ao componente trimetoprima.

-e-

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas

A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa/oral a cada 12 horas

-e-

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas, máximo de 1.5 g/dia

-e-

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas

A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa/oral a cada 12 horas

-e-

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas

A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa/oral a cada 12 horas

-e-

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas, máximo de 1.5 g/dia

» Para pacientes com um isolado positivo de espécie de *Nocardia* e com doença grave, é preciso começar o tratamento agressivo inicial com 2 ou 3 medicamentos para garantir ampla cobertura de todas as possíveis espécies envolvidas.

» A linezolida demonstrou forte atividade in vitro contra a maioria das espécies e cepas

Agudo

testadas.[63] Embora a experiência clínica ainda seja limitada, há alguns relatos com boas respostas clínicas.[64] [65] O tratamento também foi bem-sucedido em pacientes com envolvimento do SNC.[66] Portanto, nos casos em que houver contraindicações ou efeitos adversos em resposta ao tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima, imipeném/cilastatina, ou ampicacina, a linezolida é um medicamento alternativo interessante para o tratamento empírico inicial, e pode ser administrada por via oral para o tratamento de acompanhamento.

» No entanto, em um estudo recente, embora com um número pequeno de pacientes (n=11), 45% dos pacientes desenvolveram mielossupressão e 18% desenvolveram neuropatia como um efeito colateral do tratamento com linezolida para nocardiose.[65] Por esse motivo, a linezolida não pode ser considerada um tratamento de primeira linha.

» Inicialmente, é preciso começar com terapia intravenosa, a qual precisa ser mantida por pelo menos 2 semanas. Após melhora clínica, os pacientes podem passar a receber o tratamento por via oral.

adjunto **cirurgia**

» Pode ser necessária para drenar ou remover empiemas ou abscessos cutâneos, pulmonares ou do SNC que não estejam respondendo à medicação.

mais **antibioticoterapia de manutenção**

Opções primárias

» **ceftriaxona**: 2 g por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 875 mg por via oral duas vezes ao dia
A dose se refere ao componente amoxicilina.

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **minociclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

Agudo

OU

» **ciprofloxacino**: 500-750 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **linezolida**: 600 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **meropeném**: 500-1000 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **ertapeném**: 1 g por via intravenosa a cada 24 horas

» Quando os resultados dos exames de tipagem e sensibilidade estiverem disponíveis, o tratamento poderá ser ajustado e agentes orais poderão ser considerados para o tratamento de acompanhamento. Como os padrões de resistência dentro da mesma espécie podem diferir, o tratamento será individual para cada paciente e não pode ser padronizado. A escolha do(s) agente(s) é individualizada com base na cultura e sensibilidade.

» Medicamentos potencialmente úteis, de acordo com as espécies envolvidas, são cefalosporinas (por exemplo, ceftriaxona), outros betalactâmicos (por exemplo, amoxicilina/ácido clavulânico), sulfametoxazol/trimetoprima, minociclina, quinolonas (por exemplo, ciprofloxacino, moxifloxacino), linezolida e carbapenemas (por exemplo, meropeném, imipeném/cilastatina, ertapeném).

» A maioria dos isolados de *Nocardia farcinica* é resistente a cefalosporinas, mas as

Agudo

cefalosporinas são altamente ativas contra *N. asteroides* tipo VI, *N. nova* e *N. abscessus*. Essa última espécie é mais frequentemente resistente a imipeném/cilastatina. Como a suscetibilidade para diferenciar carbapenemas muda segundo as diferentes espécies de *Nocardia*, pode haver utilidade em testar a suscetibilidade de *Nocardia* a imipeném/cilastatina, meropeném e ertapeném.[71]

» As quinolonas são ativas contra a maioria das cepas de *N. farcinica* e *N. brasiliensis*. A *N. brasiliensis* frequentemente também é suscetível a amoxicilina/ácido clavulânico.[6]

» A linezolida demonstrou forte atividade in vitro contra a maioria das espécies e cepas testadas.[63] Embora a experiência clínica ainda seja limitada, há alguns relatos com boas respostas clínicas.[64] [65] O tratamento também foi bem-sucedido em pacientes com envolvimento do SNC.[66] Portanto, nos casos em que houver contraindicações ou efeitos adversos em resposta ao tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima, imipeném/cilastatina, ou amicacina, a linezolida é um medicamento alternativo interessante para o tratamento empírico inicial, e pode ser administrada por via oral para o tratamento de acompanhamento.

» Nocardiose pulmonar e disseminada sem envolvimento do SNC deve ser tratada por pelo menos 6 meses.[17] Para pacientes com envolvimento do SNC, a duração do tratamento depende das respostas clínicas e das imagens, mas geralmente o tratamento precisa ser mantido por 1 ano ou mais. Em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com baixa celularidade de células T CD4 e pacientes que receberam transplantes, a profilaxia secundária com um agente oral ativo precisa ser mantida até a melhora do estado imune.[26]

» A terapia de manutenção poderá ser continuada por via intravenosa se não houver opção adequada disponível por via oral.

**nocardiose não grave:
imunocompetente, não disseminada,
sem envolvimento do sistema
nervoso central (SNC), sem lesões
pulmonares cavitárias**

■ **doença pulmonar**

1a

**terapia combinada com sulfametoxazol/
trimetoprima**

Agudo

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 10-20 mg/kg/dia por via intravenosa/oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

--E--

» **moxifloxacino**: 400 mg por via intravenosa/oral a cada 24 horas

-ou-

» **ciprofloxacino**: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas; 500-750 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **ceftriaxona**: 1 g por via intravenosa/intramuscular a cada 12 horas

-ou-

» **minociclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

» Recomenda-se o tratamento combinado com sulfametoxazol/trimetoprima e outro agente primário bactericida (por exemplo, moxifloxacino, ciprofloxacino, ceftriaxona ou minociclina).^[18] O tratamento pode ser ajustado após os exames de tipagem e sensibilidade.

mais

antibioticoterapia de manutenção

Opções primárias

» **ceftriaxona**: 2 g por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 875 mg por via oral duas vezes ao dia
A dose se refere ao componente amoxicilina.

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **minociclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **ciprofloxacino**: 500-750 mg por via oral duas vezes ao dia

Agudo

OU

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **linezolid**: 600 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **meropeném**: 500-1000 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **ertapeném**: 1 g por via intravenosa a cada 24 horas

» Quando os resultados dos exames de tipagem e sensibilidade estiverem disponíveis, o tratamento poderá ser ajustado e agentes orais poderão ser considerados para o tratamento de acompanhamento. Como os padrões de resistência dentro da mesma espécie podem diferir, o tratamento será individual para cada paciente e não pode ser padronizado. A escolha do(s) agente(s) é individualizada com base na cultura e sensibilidade.

» Medicamentos potencialmente úteis, de acordo com as espécies envolvidas, são cefalosporinas (por exemplo, ceftriaxona), outros betalactâmicos (por exemplo, amoxicilina/ácido clavulânico), sulfametoxazol/trimetoprima, minociclina, quinolonas (por exemplo, ciprofloxacino, moxifloxacino), linezolid e carbapenemas (por exemplo, meropeném, imipeném/cilastatina, ertapeném).

» A maioria dos isolados de *Nocardia farcinica* é resistente a cefalosporinas, mas as cefalosporinas são altamente ativas contra *N. asteroides* tipo VI, *N. nova* e *N. abscessus*. Essa última espécie é mais frequentemente resistente a imipeném/cilastatina. Como a suscetibilidade para diferenciar carbapenemas muda segundo as diferentes espécies de *Nocardia*, pode

Agudo

■ **cutânea: sem micetoma ou envolvimento ósseo ou de articulação**

1a

haver utilidade em testar a suscetibilidade de *Nocardia* a imipeném/cilastatina, meropeném e ertapeném.[71]

» As quinolonas são ativas contra a maioria das cepas de *N. farcinica* e *N. brasiliensis*. A *N. brasiliensis* frequentemente também é suscetível a amoxicilina/ácido clavulânico.[6]

» Nocardiose pulmonar sem envolvimento do SNC deve ser tratada por pelo menos 6 meses.[17]

» A terapia de manutenção poderá ser continuada por via intravenosa se não houver opção adequada disponível por via oral.

monoterapia com sulfametoxazol/trimetoprima

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 10-20 mg/kg/dia por via intravenosa/oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas. A dose refere-se ao componente trimetoprima.

» Observada mais frequentemente em trabalhadores agrícolas imunocompetentes.

adjunto

cirurgia

» Ocasionalmente, abscessos subcutâneos podem precisar ser drenados.

mais

antibioticoterapia de manutenção

Opções primárias

» **ceftriaxona**: 2 g por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 875 mg por via oral duas vezes ao dia. A dose se refere ao componente amoxicilina.

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **minociclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

Agudo

» **ciprofloxacino**: 500-750 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **linezolida**: 600 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **meropeném**: 500-1000 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **imipeném/cilastatina**: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **ertapeném**: 1 g por via intravenosa a cada 24 horas

» Quando os resultados dos exames de tipagem e sensibilidade estiverem disponíveis, o tratamento poderá ser ajustado e agentes orais poderão ser considerados para o tratamento de acompanhamento. Como os padrões de resistência dentro da mesma espécie podem diferir, o tratamento será individual para cada paciente e não pode ser padronizado. A escolha do(s) agente(s) é individualizada com base na cultura e sensibilidade.

» Medicamentos potencialmente úteis, de acordo com as espécies envolvidas, são cefalosporinas (por exemplo, ceftriaxona), outros betalactâmicos (por exemplo, amoxicilina/ácido clavulânico), sulfametoxazol/trimetoprima, minociclina, quinolonas (por exemplo, ciprofloxacino, moxifloxacino), linezolida e carbapenemas (por exemplo, meropeném, imipeném/cilastatina, ertapeném).

» A maioria dos isolados de *Nocardia farcinica* é resistente a cefalosporinas, mas as cefalosporinas são altamente ativas contra *N*

Agudo

■ cutânea: com micetoma, envolvimento ósseo ou de articulação

1a

asteroides tipo VI, N nova e N abscessus. Essa última espécie é mais frequentemente resistente a imipeném/cilastatina. Como a suscetibilidade para diferenciar carbapenemas muda segundo as diferentes espécies de Nocardia, pode haver utilidade em testar a suscetibilidade de Nocardia a imipeném/cilastatina, meropeném e ertapeném.[71]

» As quinolonas são ativas contra a maioria das cepas de N farcinica e N brasiliensis. A N brasiliensis frequentemente também é suscetível a amoxicilina/ácido clavulânico.[6]

» A nocardiose cutânea primária pode ser tratada por 1 a 3 meses.

» A terapia de manutenção poderá ser continuada por via intravenosa se não houver opção adequada disponível por via oral.

terapia combinada com sulfametoxazol/trimetoprima

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 10-20 mg/kg/dia por via intravenosa/oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

--E--

» **ciprofloxacino**: 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas; 500-750 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **moxifloxacino**: 400 mg por via intravenosa/oral a cada 24 horas

» Observada mais frequentemente em trabalhadores agrícolas imunocompetentes.

adjunto cirurgia

» Ocasionalmente, abscessos subcutâneos podem precisar ser drenados.

mais antibioticoterapia de manutenção

Opções primárias

» **ceftriaxona**: 2 g por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 875 mg por via oral duas vezes ao dia
A dose se refere ao componente amoxicilina.

Agudo

OU

» sulfametoxazol/trimetoprima: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» minociclina: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» ciprofloxacino: 500-750 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» moxifloxacino: 400 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» linezolida: 600 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» meropeném: 500-1000 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» imipeném/cilastatina: 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» ertapeném: 1 g por via intravenosa a cada 24 horas

» Quando os resultados dos exames de tipagem e sensibilidade estiverem disponíveis, o tratamento poderá ser ajustado e agentes orais poderão ser considerados para o tratamento de acompanhamento. Como os padrões de resistência dentro da mesma espécie podem diferir, o tratamento será individual para cada paciente e não pode ser padronizado. A escolha do(s) agente(s) é individualizada com base na cultura e sensibilidade.

Agudo

- » Medicamentos potencialmente úteis, de acordo com as espécies envolvidas, são cefalosporinas (por exemplo, ceftriaxona), outros betalactâmicos (por exemplo, amoxicilina/ácido clavulânico), sulfametoxazol/trimetoprima, minociclina, quinolonas (por exemplo, ciprofloxacino, moxifloxacino), linezolida e carbapenemas (por exemplo, meropeném, imipeném/cilastatina, ertapeném).
- » A maioria dos isolados de *Nocardia farcinica* é resistente a cefalosporinas, mas as cefalosporinas são altamente ativas contra *N. asteroides* tipo VI, *N. nova* e *N. abscessus*. Essa última espécie é mais frequentemente resistente a imipeném/cilastatina. Como a suscetibilidade para diferenciar carbapenemas muda segundo as diferentes espécies de *Nocardia*, pode haver utilidade em testar a suscetibilidade de *Nocardia* a imipeném/cilastatina, meropeném e ertapeném.[71]
- » As quinolonas são ativas contra a maioria das cepas de *N. farcinica* e *N. brasiliensis*. A *N. brasiliensis* frequentemente também é suscetível a amoxicilina/ácido clavulânico.[6]
- » A nocardiose cutânea primária pode ser tratada por 1 e 3 meses. No entanto, o micetoma requer uma terapia mais prolongada.
- » A terapia de manutenção poderá ser continuada por via intravenosa se não houver opção adequada disponível por via oral.

Recomendações

Monitoramento

Em pacientes com nocardiose pulmonar ou disseminada, é preciso realizar uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio para descartar o envolvimento cerebral. Quando abscessos cerebrais são diagnosticados, é preciso realizar varreduras de acompanhamento em intervalos de 2 ou 3 semanas para avaliar a resposta ao tratamento.^[54] Para pacientes que se submetem ao tratamento com sulfonamida e amicacina, é preciso monitorar a função renal pelo menos semanalmente. É necessário realizar exames laboratoriais hematológicos semanalmente para descartar mielossupressão durante o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima ou linezolida.^[65]

Instruções ao paciente

O tratamento de acompanhamento pode levar vários meses a ser concluído, mas é importante ter a adesão do paciente.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
efeitos colaterais gastrointestinais relacionados a sulfonamidas	curto prazo	alta
O tratamento com sulfonamidas requer altas doses e um tratamento de longa duração. A intolerância gastrointestinal pode afetar 30% dos pacientes, e é mais frequente no começo do tratamento. ^[60]		
hipersensibilidade cutânea relacionada a sulfonamidas	curto prazo	alta
O tratamento com sulfonamidas requer altas doses e um tratamento de longa duração. A hipersensibilidade cutânea pode ser intensa o suficiente para exigir a substituição das sulfonamidas por outros medicamentos. ^[60]		
disfunção renal relacionada a sulfonamidas ou aminoglicosídeos	curto prazo	alta
O tratamento com sulfonamidas requer altas doses e um tratamento de longa duração; desta forma, os pacientes são expostos ao efeito nefrotóxico desses medicamentos. Se a amicacina for administrada em combinação com uma sulfonamida, o risco de desenvolver disfunção renal é maior.		
mielossupressão relacionada a linezolida ou sulfonamidas	longo prazo	alta
Em geral, a duração do tratamento da nocardiose é longa. Em uma revisão recente, 45% dos pacientes desenvolveram mielossupressão (sobretudo trombocitopenia) e 18% desenvolveram neuropatia durante o tratamento com linezolida para nocardiose. ^[65] Se sulfametoxazol/trimetoprima forem administrados em combinação com linezolida, o risco de desenvolver mielossupressão é maior.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
disseminação e abscessos no sistema nervoso central (SNC)	variável	alta
<p>Pacientes com nocardiose pulmonar apresentam risco de disseminação. O SNC é o local mais frequente e a localização com a maior mortalidade. Portanto, em todos os pacientes com nocardiose pulmonar ou disseminada, o envolvimento do SNC precisa ser descartado com técnicas neurorradiológicas, mesmo na ausência de sintomas. Em alguns casos, é preciso realizar técnicas diagnósticas invasivas, sobretudo biópsia estereotáxica do cérebro para confirmar ou descartar o diagnóstico.[6]</p>		

Prognóstico

O prognóstico difere para pacientes com nocardiose pulmonar, disseminada e cutânea primária. Depois que o tratamento for iniciado, a melhora clínica deve ser evidente dentro de 7 a 10 dias. Pacientes com nocardiose extensa, aqueles com lesões não acessíveis a cirurgia ou aqueles que têm uma resposta lenta, podem se beneficiar de uma terapia prolongada. A falta de resposta à terapia inicial pode estar relacionada a espécie resistente ou à penetração inadequada dos antibióticos no local da infecção, o que é mais comum em pacientes com envolvimento do sistema nervoso central (SNC).[17] [62] A doença tem uma tendência de recorrência, e podem ocorrer exacerbações mesmo durante a terapia de manutenção se as concentrações de antibióticos não forem ideais.[21]

Mortalidade

A mortalidade devida à nocardiose pulmonar varia de 14% a 40%.[18] A mortalidade não aumenta significativamente para pacientes com doença disseminada que não envolva o SNC.[18] No entanto, <40% dos pacientes com doença disseminada e envolvimento neurológico são tratados com êxito. A mortalidade continua sendo mais alta entre pacientes imunocomprometidos com múltiplos abscessos cerebrais.[17] Embora a maioria das lesões cutâneas e micetomas seja tratada com sucesso clinicamente, alguns casos podem exigir cirurgia.[74] [75] Quase todos os pacientes com lesões cutâneas primárias são tratados com êxito.[17]

Artigos principais

- Matulionyte R, Rohner P, Uçkay I, et al. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. J Clin Pathol. 2004;57:807-812. [Texto completo](#)
- Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections. Curr Opin Pulm Med. 2006;12:228-234.
- Filice GA. Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. J Lab Clin Med. 2005;145:156-162.
- Corti ME, Villafane-Fioti MF. Nocardiosis: a review. Int J Infect Dis. 2003;7:243-250.
- Martínez R, Reyes S, Menendez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. Curr Opin Pulm Med. 2008;14:219-227.
- Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. J Clin Microbiol. 2003;41:4497-4501. [Texto completo](#)

Referências

1. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, et al. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. Infect Dis. 1976;134:286-289.
2. Yildiz O, Alp E, Tokgoz B, et al. Nocardiosis in a teaching hospital in the Central Anatolia region of Turkey: treatment and outcome. Clin Microbiol Infect. 2005;11:495-499. [Texto completo](#)
3. Matulionyte R, Rohner P, Uçkay I, et al. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. J Clin Pathol. 2004;57:807-812. [Texto completo](#)
4. Hui CH, Au VW, Rowland K, et al. Pulmonary nocardiosis re-visited: experience of 35 patients at diagnosis. Respir Med. 2003;97:709-717.
5. Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections. Curr Opin Pulm Med. 2006;12:228-234.
6. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, et al. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev. 2006;19:259-282. [Texto completo](#)
7. Husain S, McCurry K, Dauber J, et al. Nocardia infection in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2002;21:354-359.
8. Santos M, Gil-Brusola A, Morales P. Infection by Nocardia in solid organ transplantation: thirty years of experience. Transplant Proc. 2011;43:2141-2144.

9. Clark NM, Reid GE; AST Infectious Diseases Community of Practice. Nocardia infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 4):83-92.
10. Filice GA. Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. *J Lab Clin Med*. 2005;145:156-162.
11. Satterwhite TK, Wallace RJ Jr. Primary cutaneous nocardiosis. *JAMA*. 1979;242:333-336.
12. Inamadar AC, Palit A. Primary cutaneous nocardiosis: a case study and review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69:386-391. [Texto completo](#)
13. Fukuda H, Saotome A, Usami N, et al. Lymphocutaneous type of nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*: a case report and review of primary cutaneous nocardiosis caused by *N. brasiliensis* reported in Japan. *J Dermatol*. 2008;35:346-353.
14. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. 2010;38:89-97.
15. McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:357-417. [Texto completo](#)
16. Anagnostou T, Arvanitis M, Kourkoumpetis TK, et al. Nocardiosis of the central nervous system: experience from a general hospital and review of 84 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:19-32.
17. Corti ME, Villafane-Fioti MF. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis*. 2003;7:243-250.
18. Martínez R, Reyes S, Menendez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:219-227.
19. Khan BA, Duncan M, Reynolds J, et al. Nocardia infection in lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22:562-566.
20. Lopez FA, Johnson F, Novosad DM, et al. Successful management of disseminated *Nocardia transvalensis* infection in a heart transplant recipient after development of sulfonamide resistance: case report and review. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:492-497.
21. Kakihana K, Ohashi K, Iguchi M, et al. Frequent exacerbation of pulmonary nocardiosis during maintenance antibiotic therapies in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Int J Hematol*. 2007;86:455-458.
22. Hamadani M, Benson DM Jr, Blum W, et al. Pulmonary *Nocardia* and *Aspergillus* co-infection in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:24-26.
23. Lebeaux D, Morelon E, Suarez F, et al. Nocardiosis in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:689-702.

24. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. Clin Infect Dis. 2007;44:1307-1314. [Texto completo](#)
25. Arduino RC, Johnson PC, Miranda AG. Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. Clin Infect Dis. 1993;16:505-512.
26. Biscione F, Cecchini D, Ambrosioni J, et al. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection [in Spanish]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:419-423.
27. Minero MV, Marín M, Cercenado E, et al. Nocardiosis at the turn of the century. Medicine (Baltimore). 2009;88:250-261.
28. Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Infect. 2003;9:716-720. [Texto completo](#)
29. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: clinical features and outcome. Clin Infect Dis. 1994;18:348-353.
30. Rasheed MU, Belay G. Nocardiosis in HIV seropositive clinically suspected pulmonary tuberculosis patients. Trop Doct. 2008;38:34-35.
31. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. Ann N Y Acad Sci. 2004;1024:138-146.
32. Li S, Song XY, Zhao YY, et al. Clinical analysis of pulmonary nocardiosis in patients with autoimmune disease. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1561. [Texto completo](#)
33. Abreu C, Rocha-Pereira N, Sarmiento A, et al. Nocardia infections among immunomodulated inflammatory bowel disease patients: a review. World J Gastroenterol. 2015;21:6491-6498. [Texto completo](#)
34. Ferrer A, Llorenç V, Codina G, et al. Nocardiosis and bronchiectasis. An uncommon association? [in Spanish] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:62-66.
35. Ono M, Kobayashi Y, Shibata T, et al. Nocardia exalbida brain abscess in a patient with follicular lymphoma. Int J Hematol. 2008;88:95-100.
36. Kundranda MN, Spiro TP, Muslimani A, et al. Cerebral nocardiosis in a patient with NHL treated with rituximab [letter]. Am J Hematol. 2007;82:1033-1034. [Texto completo](#)
37. Ansari SR, Safdar A, Han XY, et al. Nocardia veterana bloodstream infection in a patient with cancer and a summary of reported cases. Int J Infect Dis. 2006;10:483-486.
38. Christidou A, Maraki S, Scoulica E, et al. Fatal Nocardia farcinica bacteremia in a patient with lung cancer. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;50:135-139.
39. Pruitt AA. Nervous system infections in patients with cancer. Neurol Clin. 2003;21:193-219.

40. Cattaneo C, Antoniazzi F, Caira M, et al. Nocardia spp infections among hematological patients: results of a retrospective multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e610-e614.
41. Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4497-4501. [Texto completo](#)
42. Ashdown LR. An improved screening technique for isolation of Nocardia species from sputum specimens. *Pathology*. 1990;22:157-161.
43. Roth A, Andrees S, Kroppenstedt RM, et al. Phylogeny of the genus Nocardia based on reassessed 16S rRNA gene sequences reveals underspeciation and division of strains classified as Nocardia asteroides into three established species and two unnamed taxons. *J Clin Microbiol*. 2003;41:851-856. [Texto completo](#)
44. Wehrhahn MC, Xiao M, Kong F, et al. A PCR-based intergenic spacer (IGS) region-capillary gel electrophoresis (CGE) typing method for the identification and subtyping of Nocardia species. *J Clin Microbiol*. 2012;50:3478-3484. [Texto completo](#)
45. Hagerman A, Rodríguez-Nava V, Boiron P, et al. Imipenem-resistant Nocardia cyriacigeorgica infection in a child with chronic granulomatous disease. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1185-1187.
46. Lai CC, Liu WL, Ko WC, et al. Multicenter study in Taiwan of the in vitro activities of nemoxacin, tigecycline, doripenem, and other antimicrobial agents against clinical isolates of various Nocardia species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2084-2091.
47. Tatti KM, Shieh WJ, Phillips S, et al. Molecular diagnosis of Nocardia farcinica from a cerebral abscess. *Hum Pathol*. 2006;37:1117-1121.
48. Verroken A, Janssens M, Berhin C, et al. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of nocardia species. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4015-4021.
49. Farfour E, Leto J, Barritault M, et al. Evaluation of the Andromas matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of aerobically growing gram-positive bacilli. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2702-2707.
50. Blosser SJ, Drake SK, Andreasko JL, et al. Multicenter matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry study for identification of clinically relevant Nocardia spp. *J Clin Microbiol*. 2016;54:1251-1258.
51. Khot PD, Bird BA, Durrant RJ, et al. Identification of Nocardia species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3366-3369. [Texto completo](#)
52. Carrasco G, Valdezate S, Garrido N, et al. Identification, typing, and phylogenetic relationships of the main clinical Nocardia species in Spain according to their gyrB and rpoB genes. *J Clin Microbiol*. 2013;51:3602-3608.
53. Smilack JD. Images in clinical medicine. Pulmonary and disseminated nocardiosis. *N Engl J Med*. 1999;341:885.

54. Cecchini D, Ambrosioni JC, Gomez A, et al. Disseminated nocardiosis caused by *Nocardia abscessus* in an HIV-infected patient: first reported case. *AIDS*. 2005;19:1330-1331. [Texto completo](#)
55. Gezici AR, Daglioglu E, Ergungor F, et al. Cerebral abscess caused by *Nocardia nova*. *Neurol Neurochir Pol*. 2008;42:153-156.
56. Kennedy KJ, Chung KH, Bowden FJ, et al. A cluster of nocardial brain abscesses. *Surg Neurol*. 2007;68:43-49.
57. Chakrabarti P, Nandi SS, Todi SK. *Nocardia* brain abscess in a diabetic patient. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008 Jan-Mar;51(1):151-3. [Texto completo](#)
58. Vialle R, Aghakhani N, Otayza F, et al. *Nocardia farcinica* brain abscess: clinical and specific radiological findings and management. Report of two cases in immunononcompromised patients [in French]. *Neurochirurgie*. 2002;48:516-521.
59. Cloud JL, Conville PS, Croft A, et al. Evaluation of partial 16S ribosomal DNA sequencing for identification of *Nocardia* species by using the MicroSeq 500 system with an expanded database. *J Clin Microbiol*. 2004;42:578-584. [Texto completo](#)
60. Wallace RJ Jr, Septimus EJ, Williams TW Jr, et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. *Rev Infect Dis*. 1982;4:315-325.
61. Hitti W, Wolff M. Two cases of multidrug-resistant *Nocardia farcinica* infection in immunosuppressed patients and implications for empiric therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:142-144.
62. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis*. 1996;22:891-903.
63. Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, et al. In vitro activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1295-1297. [Texto completo](#)
64. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis*. 2003;36:313-318. [Texto completo](#)
65. Jodlowski TZ, Melnychuk I, Conry J. Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp. infections. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1694-1699.
66. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother*. 2007;41:296-308.
67. Maraki S, Scoulica E, Alpantaki K, et al. Lymphocutaneous nocardiosis due to *Nocardia brasiliensis*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47:341-344.
68. Negroni R, Lopez Daneri G, Arechavala A, et al. Clinical and microbiological study of mycetomas at the Muniz hospital of Buenos Aires between 1989 and 2004 [in Spanish]. *Rev Argent Microbiol*. 2006;38:13-18.
69. Ameen M, Arenas R, Vásquez del Mercado E, et al. Efficacy of imipenem therapy for *Nocardia* actinomycetomas refractory to sulfonamides. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:239-246.

70. Conville PS, Witebsky FG. Organisms designated as *Nocardia asteroides* drug pattern type VI are members of the species *Nocardia cyriacigeorgica*. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2257-2259.
71. Brown-Elliott BA, Killingley J, Vasireddy S, et al. In vitro comparison of ertapenem, meropenem, and imipenem against isolates of rapidly growing mycobacteria and *Nocardia* using broth microdilution and e-tests. *J Clin Microbiol*. 2016 Apr 6 [Epub ahead of print].
72. Valarezo J, Cohen JE, Valarezo L, et al. Nocardial cerebral abscess: report of three cases and review of the current neurosurgical management. *Neurol Res*. 2003;25:27-30.
73. Dahan K, El Kabbaj D, Venditto M, et al. Intracranial *Nocardia* recurrence during fluorinated quinolones therapy. *Transpl Infect Dis*. 2006;8:161-165.
74. Devi KR, Singh LR, Devi NT, et al. Subcutaneous nocardial abscess in a post-renal transplant patient. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25:279-281. [Texto completo](#)
75. Lichon V, Khachemoune A. Mycetoma: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:315-321.
76. Clare G, Mitchell S. Iris root abscess and necrotizing sclerokeratitis caused by *Mycobacterium abscessus* and presenting as hemorrhagic anterior uveitis. *Cornea*. 2008;27:255-257.
77. Gokhale NS, Garg P, Rodrigues C, et al. *Nocardia* infection following phacoemulsification. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:59-61. [Texto completo](#)
78. Gates JD, Warth JA, McGowan K. *Nocardia asteroides*-infected aneurysm of the aorta: case report and review of the literature. *Vascular*. 2006;14:165-168.
79. Shah HR, Zamboni WA, Khiabani KT. Nocardial septic arthritis of the wrist diagnosed and treated by arthroscopy. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2005;39:252-254.
80. Choucino C, Goodman SA, Greer JP, et al. Nocardial infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1012-1019.

Imagens

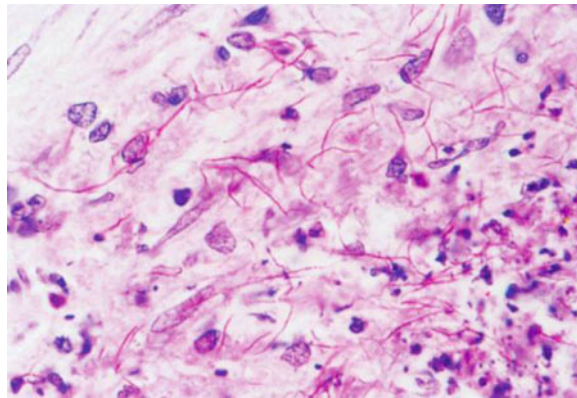


Figura 1: Amostra de escarro expectorado: coloração ácido-resistente modificada mostrando espécie de Nocardia

Do acervo do Dr Jorge Garbino

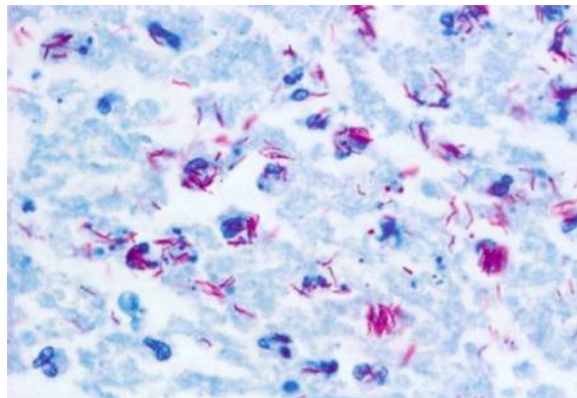


Figura 2: Amostra de escarro expectorado: coloração de Ziehl-Neelsen para comparar as diferentes morfologias de Mycobacterium e Nocardia

Do acervo do Dr Jorge Garbino



Figura 3: Nocardiose pulmonar: tomografia computadorizada (TC) com lesões nodulares em um paciente imunossuprimido

Do acervo do Dr Jorge Garbino

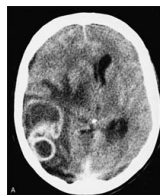


Figura 4: Nocardiose disseminada: tomografia computadorizada (TC) com abscessos cerebrais em um paciente imunossuprimido

Do acervo do Dr Jorge Garbino

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Jorge Garbino, MD, MPD

Division of Infectious Disease
Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland
DIVULGAÇÕES: JG declares that he has no competing interests.

Juan Ambrosioni, MD, PhD

Division of Infectious Diseases
Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spain
DIVULGAÇÕES: JA declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Ali Hassoun, MD, FACP, FIDSA, AAHIVS

Infectious Disease Specialist
Alabama Infectious Diseases Center, Huntsville, AL
DIVULGAÇÕES: AH declares that he has no competing interests.

M. Narita, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care, Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, WA
DIVULGAÇÕES: MN declares that he has no competing interests.