



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO MIGUEL SILVA LOPES

***BRONQUIECTASIAS NÃO-FQ PÓS-INFECIOSAS: UMA REVISÃO DOS
AGENTES MICROBIANOS E APRESENTAÇÃO CLÍNICA ASSOCIADA***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA. JESSICA MELFIS CEMLYN-JONES
PROFESSOR DR. TIAGO MANUEL POMBO ALFARO

MARÇO/2023

Bronquiectasias Não-FQ Pós-Infeciosas: Uma Revisão dos Agentes Microbianos e Apresentação Clínica Associada

Non-CF postinfection bronchiectasis: a review of microbial agents and associated clinical presentation

Artigo de Revisão Narrativa

Área Científica de Pneumologia

Autor Correspondente:

Diogo Miguel Silva Lopes

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

diogo.lopes.31b@gmail.com

Dra. Jessica Melfis Cemlyn-Jones

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Professor Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Março 2023

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAIS E MÉTODOS	7
DISCUSSÃO	8
A. Considerações Gerais	8
A.1. Etiologia.....	8
A.2. Epidemiologia.....	8
A.3. Apresentação Clínica.....	9
A.4. Exames Complementares de Diagnóstico.....	9
A.5. Tratamento do Doente com Bronquiectasias Não-FQ.....	10
A.6. Prognóstico e Severidade Clínica.....	14
B. Impacto dos Agentes Microbiológicos	15
B.1. Bactérias.....	15
B.2. Micobactérias Não-Tuberculosas.....	16
B.3. Fungos.....	17
B.4. Vírus.....	18
CONCLUSÕES	19
AGRADECIMENTOS	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

LISTA DE ABREVIATURAS

IMC – Índice de Massa Corporal

FEV1 – Volume expiratório forçado no 1º segundo

FVC – Capacidade vital forçada

HRCT – Tomografia computadorizada de alta resolução

TC – Tomografia computadorizada

BSI – *Bronchiectasis Severity Index*

mMRC – *Modified Medical Research Council*

NTM – Micobactérias Não Tuberculosas

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

CF/FQ – Fibrose Quística

EUA – Estados Unidos da América

IgA – Imunoglobulina A

IgM – Imunoglobulina M

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

RESUMO

As bronquiectasias não-FQ são uma doença heterogénea associada a infeção crónica e múltiplas etiologias. A sua prevalência e incidência tem vindo a aumentar com a esperança média de vida global. Na maioria dos casos, não está associada a uma causa atribuível, contudo, reconhece-se a etiologia pós-infeciosa como a mais prevalente na maioria dos países. Dentro dos agentes patogénicos estudados, as bactérias têm sido principal alvo de estudo em anos recentes, sobretudo a *Pseudomonas aeruginosa*, e o papel de outras bactérias menos frequentes, vírus e fungos na evolução clínica da doença permanece desconhecido.

Esta revisão narrativa selecionou 31 artigos através da base de dados PubMed publicados desde 2002 com foco nas bronquiectasias não-FQ através de combinações diferentes dos termos *Bronchiectasis*, *Postinfection*, *Non-CF*, *Microbiome*, e *Aetiology*.

Vários dos estudos investigaram sobretudo o impacto da infeção crónica por bactérias na progressão da doença e frequência de exacerbações, contudo, alguns artigos recentes elucidam uma nova perspetiva do efeito sobre a severidade de agudizações por outros agentes atípicos como *Aspergillus*, *Veilonella*, *Prevotella* isoladamente e por coinfeção com *Coronavírus*, *Rinovírus* e *Influenza* associado a infeção bacteriana.

É então possível que novas investigações direcionadas a este género de agentes e a sua correlação com fenótipos clínicos possam iluminar novas estratégias terapêuticas e técnicas de deteção práticas para esta doença crescente.

Palavras-Chave: Bronquiectasias, Agentes Infeciosos, Evolução Clínica, Microbioma

ABSTRACT

Non-CF Bronchiectasis are a heterogeneous disease associated with chronic infection and multiple etiologies. An increase in prevalence and incidence is currently being seen as global ageing takes place. In most cases, no cause can be attributed to the disease, however, in most countries, postinfection bronchiectasis are most common. Among frequently studied pathogenic agents, bacteria have been the main focus of investigation in recent years, mainly *Pseudomonas aeruginosa*, and the role of less frequent bacteria, fungi and virus remains mostly unknown when it comes to clinical evolution.

This narrative review gathered 31 articles through the PubMed database, published between the years 2002 and 2022, that have focused mainly on non-CF bronchiectasis, searched using different combinations of the terms *Bronchiectasis*, *Postinfection*, *Non-CF*, *Microbiome*, e *Aetiology*.

Several studies have mostly investigated the impact of chronic bacterial infection in disease progression and frequency of exacerbations, although some recent articles have elucidated a new perspective on the effect of other atypical agents on exacerbation severity, such as *Aspergillus*, *Veilonella* and *Prevotella* when identified in an isolated manner and by coinfection of *Coronavirus*, *Rhinovirus* and *Influenza* when associated with a bacterial infection.

It is possible then, that new investigations directed towards these genera of microbial agents and their correlation with clinical phenotypes might shed a new light upon novel therapeutic strategies and practical detection techniques for this growing disease.

Keywords: Bronchiectasis, Infectious agents, Clinical evolution, Microbiome

INTRODUÇÃO

Bronquiectasia é uma alteração patológica e um sinal radiológico caracterizado pela destruição e dilatação irreversível de um ou mais segmentos da árvore brônquica, associada frequentemente a um processo inflamatório recorrente advindo de uma ou mais patologias adquiridas ao longo da vida, sobretudo de natureza infecciosa, ou de forma congénita, e que corresponde a uma síndrome clínica de tosse, expetoração e infeção respiratória crónica.[1]

Esta dilatação pode apresentar múltiplas formas, das quais estão descritas quatro subtipos de apresentação morfológica: cilíndricas, varicosas, quísticas ou mista. Um estudo de 2011 por Mehmet Ali et al. [2] a 304 doentes com bronquiectasias sugere uma maior prevalência do subtipo cilíndrico presente em 47% dos casos, sendo o subtipo quístico o segundo mais prevalente, presente em 45.1% dos casos observados.

O mecanismo fisiopatológico responsável pela formação de bronquiectasias tem por base a inflamação e infeção de uma forma persistente e recorrente, que resultam em lesões francas das vias aéreas. [3]

Como consequência destes insultos contínuos, instala-se a disfunção do aparelho mucociliar e a obstrução gradual das vias aéreas pelo aumento das secreções de muco. Estas alterações irreversíveis do epitélio brônquico e parênquima pulmonar, resultado da agressão celular constante, culminam na dilatação permanente e vulnerabilidade das vias aéreas. [3][4]

É neste ponto que pode-se iniciar um ciclo vicioso que alterna entre a incapacidade da área dilatada regular a defesa contra agentes respiratórios patogénicos, aumentando drasticamente a predisposição a infeções das vias aéreas, e as exacerbações em episódios de infeção por bactérias, vírus e fungos ou por outra patologia que condicione um processo inflamatório, que precipitam o mecanismo descrito anteriormente e provocam uma lesão adicional da secção de via aérea afetada. [3][4]

A perpetuação deste ciclo afeta gradualmente a integridade da função pulmonar e, se não controlada através de uma terapêutica adequada, pode-se instalar um estado de inflamação generalizada a partir da inflamação crónica das vias aéreas, com um impacto severo na qualidade de vida e prognóstico dos doentes com bronquiectasias. [3]

Está no âmbito deste trabalho reunir os dados existentes relativos a bronquiectasias, com foco na etiologia pós-infecciosa, em doentes sem fibrose quística de vários estudos para compreender a severidade da manifestação clínica em relação ao agente microbiano da infeção associada, de modo a discriminar quais os agentes que provocam e agudizam a sintomatologia de bronquiectasias de forma mais severa em relação aos restantes.

MATERIAL E MÉTODOS

Reuniram-se 50 artigos por pesquisa online, através da base de dados PubMed, pelas palavras-chave *Bronchiectasis*, *Postinfection*, *Non-CF*, *Microbiome*, e *Aetiology* em combinação, dos quais foram selecionados 31 como referências bibliográficas para este artigo.

Pela escassa investigação recente do tema abordado, foram selecionados artigos com data de publicação desde 2002 até 2022, cujo principal foco de estudo foi em relação a bronquiectasias não fibrose quística, quanto à etiologia, diversidade microbiológica e a sua correlação clínica.

Destes artigos, foram sobretudo privilegiados os dados relativos às bronquiectasias associadas a etiologia pós-infeciosa, quando presentes.

A bibliografia referenciada nestes artigos e relevantes para o tema foi também consultada para complementar esta análise.

DISCUSSÃO

A. Considerações Gerais

A.1. Etiologia

Estão investigadas múltiplas causas associadas à formação de bronquiectasias. Em 2015, Sara Lonni et al. [5] realizou um estudo, no qual participaram 1258 doentes adultos, em que procurou compreender a prevalência das etiologias associadas a bronquiectasias não-FQ.

Na maioria dos casos observados não se identificou uma etiologia, para um total de 60% de casos idiopáticos. Nos restantes 40% dos casos, as cinco etiologias mais prevalentes foram de causa pós-infecciosa (20%), DPOC (15%), Doenças do Tecido Conjuntivo (10%), Imunodeficiência (5.8%), Asma (3.3%).

A.2. Epidemiologia

É uma patologia que afeta todas as faixas etárias, contudo, existe um agravamento da apresentação clínica em doentes idosos, pelo declínio da função pulmonar devido à destruição acumulada do tecido brônquico, pela senescência do sistema imune que fragiliza as mucosas e permite a colonização por agentes microbianos com maior frequência, e também pela interação com outras doenças crónicas que afetem o estado geral e função respiratória dos idosos. [3][6]

A sua prevalência tem vindo a aumentar nos últimos 10 anos, sobretudo a nível da Europa e EUA, e pensa-se que será devido ao gradual envelhecimento global das populações. [7] Outro fator atribuível para este aumento é também a crescente disponibilidade de exames de imagem a nível global capazes de detetar a doença de forma fiável, como por exemplo a TC. [3][4]

A exposição ao tabaco e poluição ambiental estão também associadas ao aumento de exacerbações, bem como o agravamento de doenças respiratórias em geral.

No passado, notava-se também uma maior prevalência na idade infantil, porém, com os avanços da cobertura vacinal e antibioterapia na área pediátrica, as taxas de infeção respiratória diminuíram ao longo dos anos e como tal, o risco de se formarem bronquiectasias após infeção. Nesta faixa etária, a fibrose quística é a principal etiologia associada a bronquiectasias. [8]

A.3. Apresentação Clínica

O doente com bronquiectasias apresenta tipicamente tosse produtiva e crónica, com uma expectoração volumosa, espessa e de aspeto mucoide, e história marcada de infeções respiratórias recorrentes. [9][10] Outros sintomas acompanhantes são com frequência a dispneia, a hemoptise pela erosão gradual dos tecidos das vias aéreas, em particular em períodos de exacerbação por infeção, a dor pleurítica pela distensão das vias áreas periféricas ou pneumonite adjacente à pleura visceral, sobretudo pela tosse crónica, o mal-estar geral e perda ponderal. [3][9][10]

Na auscultação, está descrita em estudos passados a crepitação na maioria dos doentes, contudo, com menor frequência, também sibilos e roncos. [9][10] Quanto ao fenótipo mais frequente do doente, para além da idade avançada, parece existir uma maior predisposição para o sexo feminino, em particular mulheres pós-menopausa, não-fumadores e doentes altos e magros. [4][11]

Ainda que o diagnóstico dependa na maioria das situações de outros exames complementares, em particular de imagem, uma entrevista clínica completa e com foco nos antecedentes do doente pode ser esclarecedora quanto à suspeita da etiologia e oferecer orientação tanto para investigação da causa das bronquiectasias posteriormente como para o tratamento mais indicado e prognóstico.

A.4. Exames Complementares de Diagnóstico

Perante a suspeita clínica de bronquiectasias não associadas a fibrose quística, a investigação consiste em análises laboratoriais que visam identificar a causa dentro das mais frequentes e a confirmação do diagnóstico por exame de imagem.

Dentro dos exames complementares iniciais, direcionados à identificação etiológica de bronquiectasias, devem estar incluídos: eletroforese de proteínas séricas e doseamento de imunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM, a resposta específica de anticorpos a vacinas contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, doseamento de IgE e IgG específicas para *Aspergillus fumigatus*, a cultura de expectoração e o doseamento de autoanticorpos. [4][12]

Outros exames adicionais podem ser pedidos se existir uma suspeita forte de uma etiologia rara, como é o caso por exemplo do doseamento da alfa-1-antitripsina ou testes específicos para o estudo da função ciliar. [4][12]

Os exames imagiológicos indicados no estudo de bronquiectasias são a radiografia do tórax e a tomografia axial computadorizada do tórax de alta resolução. [4]

Para monitorização da evolução da doença, a radiografia do tórax tem maior utilidade pelo menor custo, rápida execução e menor exposição a radiação a longo prazo, contudo, não tem tanta sensibilidade para a identificação de bronquiectasias discretas nem para o estudo do tecido pulmonar afetado. [4]

Neste aspeto, o *gold standard* para o diagnóstico é a HRCT, que permite detalhar finamente a distribuição e envolvimento global das vias aéreas através da dilatação brônquica periférica, próximo da pleura parietal, e pelo índice broncoarterial superior a 1, que traduz um diâmetro do lúmen do brônquio superior ao diâmetro do lúmen do vaso que o acompanha. [12]

A.5. Tratamento do Doente com Bronquiectasias Não-FQ

O controlo sintomático do doente com bronquiectasias permanece até hoje um desafio terapêutico e requer em muitos casos uma combinação personalizada de tratamentos não farmacológicos, antibioterapia, anti-inflamatórios, mucolíticos, broncodilatadores e, em casos mais severos, opções cirúrgicas. [4][12][13]

Clinicamente, uma exacerbação é caracterizada como um agravamento agudo e persistente da expectoração, que se pode traduzir a nível da quantidade, purulência, consistência ou hemoptise associada, com ou sem agravamento concomitante da dispneia, sem outra causa aparentemente atribuível ao episódio. [12][13]

Estes períodos de crise sintomática podem também se manifestar de forma pouco específica e serem acompanhados de febre, astenia, anorexia e um agravamento generalizado da tosse. [13]

Cinesioterapia e Reabilitação Respiratória

A cinesioterapia e reabilitação respiratória têm um papel importante como recurso terapêutico tanto em doentes agudizados como doentes estáveis e consistem em técnicas que melhoram a eliminação das secreções mucosas acumuladas. Consequentemente, há uma redução significativa do nível de obstrução brônquica pelas secreções acumuladas e uma melhoria da função ventilatória global [12][13]. Estão recomendadas para o doente em ambulatório com, por exemplo, apoio de um serviço de Fisioterapia capacitado no ensino destas manobras, sempre que as mesmas confirmam conforto na qualidade de vida do doente e que o seu uso seja prático, regular e custo eficiente. [4]

Broncodilatadores, Mucolíticos e Agentes Hiperosmolares

Outras medidas terapêuticas utilizadas neste âmbito são fármacos broncodilatadores, mucolíticos e agentes hiperosmolares. Na literatura, o uso de agentes mucolíticos é ainda um tópico pouco consensual pela quantidade insuficiente de estudos que comprovem a sua eficácia clínica [13].

Não obstante, são utilizados na prática clínica, em particular a nebulização com soluções salinas hipertónicas concentrados entre a 6 a 7%, e parece efetivamente existir uma melhoria na função respiratória, qualidade de vida e menor recurso a antibioterapia a longo prazo [4][12][13].

Os fármacos broncodilatadores são de forma semelhante uma opção terapêutica que, apesar da sua utilização comum na prática clínica para estes casos, têm pouca evidência científica na sua aplicação e não estão normalmente recomendados em doentes com bronquiectasias não associadas a asma ou DPOC [3][14][15].

Adicionalmente, uma revisão sistemática por Kapur et al. de 2018 [16] não encontrou dados que suportassem uma relação entre melhoria na qualidade de vida, função respiratória ou menor taxa de exacerbações longo termo associada ao uso de broncodilatadores.

Macrólidos e Anti-Inflamatórios

Um dos outros aspetos centrais das exacerbações é o agravamento da inflamação brônquica e neste ponto há um papel importante do uso de macrólidos na sua atenuação. Esta classe de antibióticos é frequentemente indicada em doentes estáveis e utilizada com antibioterapia de longo termo pelos efeitos imunomoduladores que interferem na produção de secreções na via aérea e na formação de biofilmes, bem como na supressão de mediadores inflamatórios. [3][4][12]

Similarmente ao que foi referido sobre broncodilatadores, o uso de corticoides inalados na redução do processo inflamatório está maioritariamente indicado para casos com antecedentes de asma ou expetoração em grandes volumes refratária ao tratamento com as classes farmacológicas mencionadas anteriormente para a redução das secreções [13].

Nos doentes com bronquiectasia de etiologia pós-infecciosa ou com infeção crónica das vias aéreas, o seu uso deve ser ponderado com cautela pelo risco elevado de agravamento da exacerbação pelos agentes patogénicos presentes. [13]

Antibióticos

A antibioterapia é um recurso fulcral no controlo das agudizações dado que uma elevada carga bacteriana, quer por infeção aguda ou crónica das vias aéreas, é um dos fatores

mais significativos na severidade da apresentação clínica, da extensão da inflamação e agravamento da secreção de muco, o que contribui para um declínio global da função respiratória.

A cultura de expetoração deve ser realizada logo que possível e a introdução empírica de antibioterapia deve ser considerada, sobretudo se existir acesso ao resultado microbiológico de culturas anteriores, em doentes com infeção crónica conhecida por *Pseudomonas aeruginosa*, com internamentos recentes, em particular em Unidade de Cuidados Intensivos ou com um ciclo completo de antibioterapia recente. [12][13]

Romero et al. [13] estabelecem que, em casos de primeira deteção em cultura de infeção por *Pseudomonas aeruginosa*, um dos objetivos terapêuticos pode ser a erradicação do agente, além do controlo clínico da exacerbação, para evitar um processo crónico.

Uma cultura da expetoração deve ser repetida mensalmente durante os primeiros três meses após identificação desta bactéria e a cada dois meses posteriormente até completar um ano. Considera-se a erradicação do agente quando, durante este período, não é detetada *Pseudomonas aeruginosa* em qualquer uma das repetições de cultura da expetoração. [13]

O antibiótico de eleição, quer para erradicação quer para o tratamento de exacerbações, é a ciprofloxacina 750mg de 12 em 12 horas para *Pseudomonas aeruginosa* durante um mínimo de 10 dias para casos ligeiros e 14 dias para casos mais graves, até um máximo de 21 dias. [13]

No artigo de Romero et al. [13], referem de igual forma um esquema terapêutico específico para infeções por *Staphylococcus aureus*, com a eleição de cloxacilina 500 a 1000mg de 6 em 6 horas como antibiótico de primeira linha, com aumento da dose para 1200mg e administração por via endovenosa em casos graves, com intervalos de tempo de terapêutica idênticos aos mencionados para *Pseudomonas aeruginosa*.

Se existir uma primeira cultura de expetoração positiva para MRSA, a introdução de antibioterapia é em vez um esquema de combinação alternada, de 2 semanas, com clindamicina 300mg a cada 6 horas ou cotrimoxazol 800/160mg a cada 12 horas ou linezolidina 600mg a cada 12 horas ou rifampicina 600mg por dia, privilegiando neste esquema a via oral. [13]

Por sua vez, se o agente infeccioso se tratar da *Haemophilus influenzae*, deve-se optar por amoxicilina com ácido clavulânico 875mg a cada 8 horas para casos ligeiros, aumentando a dose para 1 a 2g em casos graves. [13]

Atualmente, outros agentes infecciosos menos frequentes não têm um esquema de antibioterapia protocolado ou específico perante uma primeira cultura positiva da expectoração pela existência de poucos estudos que corroborem esta preconização com evidência significativa. [13]

Terapêutica Cirúrgica e Transplante Pulmonar

Caso não se observe uma melhoria clínica com os métodos de terapia mencionados anteriormente, pode-se considerar em última linha o uso de técnicas cirúrgicas ou um transplante pulmonar. A cirurgia tem indicação principalmente em doentes com hemoptise grave e refratária a tratamentos farmacológicos ou em casos excepcionais de bronquiectasias bem localizadas. Por outro lado, o transplante pulmonar deve ser considerado em fases avançadas da doença que limitem a estimativa de vida até 2 anos e em doentes sem resposta a nenhum dos tratamentos disponíveis. [3][13]

Apesar de se tratar de opções terapêuticas para doentes graves, estes procedimentos têm mostrado resultados favoráveis, sendo que Chalmers et al. refere alívio sintomático completo em até 71.5% de doentes quando submetidos a intervenção cirúrgica por bronquiectasias localizadas [3]. De igual forma, o transplante pulmonar mostrou uma sobrevivência de até 74% dentro de 1 ano e de 48% em 10 anos em doentes com função respiratória gravemente comprometida, apesar de que a quantidade de doentes a necessitar de transplante tenha vindo a reduzir pelos avanços do tratamento médico. [3]

Nutrição e Vacinação

Um aspeto importante a ser discutido com o doente é que, além das opções farmacológicas e cirúrgicas, as alterações do estilo de vida têm um impacto significativo na progressão da doença.

Devem-se recomendar sempre medidas dietéticas apropriadas, com apoio de uma equipa de Nutrição, a doentes com baixo IMC, sobretudo inferior a 20 kg/m², dado que é um fator de risco para exacerbação da doença crónica e morbidade em doentes que frequentemente se deparam com perda ponderal significativa pela inflamação e infeção crónica. [13]

Por fim, outra das recomendações a oferecer sempre que possível é a adesão à vacinação antigripal e antipneumocócica, dado que existe evidência científica de que a sua administração ajuda na redução da frequência de exacerbações, necessidade de internamento e melhoria na qualidade de vida dos doentes. [13]

A.6. Prognóstico e Escalas de Severidade

Para se tornar possível caracterizar e distinguir os casos ligeiros a moderados dos casos graves clinicamente, e de modo a prever o impacto expectável na qualidade de vida do doente com bronquiectasias não-FQ a longo prazo, foram criados dois principais métodos de avaliação da severidade clínica e prognóstico: o score FACED e o BSI. [17]

Resumidamente, o score FACED avalia os seguintes 5 critérios de gravidade clínica: FEV1%, a idade, presença de infeção crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, a quantidade lobos pulmonares afetados por meio de exame de imagem e grau de dispneia de acordo com a escala mMRC, que por fim resulta numa pontuação de 0 a 7 pontos.

Através desta pontuação, os casos dividem-se em ligeiros entre 0 e 2 pontos, moderados entre 3 e 4 pontos e graves acima de 5 pontos. [17]

O score BSI, de forma semelhante, avalia os parâmetros anteriores e adiciona 4 novos critérios de severidade: internamento nos últimos 2 anos, quantidade de exacerbações no último ano, o Índice de Massa Corporal (IMC) e a infeção crónica por outros agentes patogénicos, para uma pontuação de 0 a 26 pontos.

Neste score, a pontuação final é dividida em score baixo entre 0 e 4 pontos, score intermédio entre 5 e 8 pontos e score elevado acima de 9 pontos. [17]

É de notar, que ambos os métodos incorporam a escala de dispneia mMRC, que categoriza o grau de dispneia de 0 a 4 de acordo com o esforço que a despoleta, desde esforços intensos até ao grau mais severo, em que a dispneia impede a realização de atividades de vida diária, nomeadamente, conseguir sair do domicílio. [17]

O uso destas ferramentas aplicado aos doentes com bronquiectasias não-FQ permite distinguir os casos de alto risco que podem beneficiar de uma abordagem mais precoce dos casos de baixo risco que, por outro lado, necessitam sobretudo de vigilância ou terapêutica convencional.

Comparativamente, o score FACED, por considerar menos variáveis, tem uma aplicação rápida e permite avaliar de uma forma simplificada a mortalidade expectável em 5 anos pela doença. O score BSI é mais completo nesta avaliação e, além da mortalidade, oferece uma visão mais ampla quanto à frequência e gravidade de exacerbações futuras, a necessidade de internamento e impacto na qualidade de vida. Não obstante, o valor destas pontuações multidimensionais tem mostrado uma excelente capacidade de análise do prognóstico. [17]

B. Impacto dos Agentes Microbiológicos

B.1. Bactérias

Alguns estudos [10][18] relatam que uma percentagem significativa das infeções em doentes com bronquiectasias estão associadas sobretudo a dois agentes bacterianos: *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Atualmente, ainda não é conhecida a razão pela qual apenas alguns doentes com antecedentes de infeção das vias áreas inferiores formam bronquiectasias.

Em 2009, King et al. [18] coloca a hipótese de que um dos mecanismos responsáveis pela predisposição a bronquiectasias pode ser uma infeção marcada durante a infância que tenha provocado dano estrutural no tecido pulmonar em desenvolvimento, frequentemente um episódio de pneumonia, sarampo, varicela ou bronquiolite [3][19], de tal modo que não permite por completo a resolução da infeção. Esta persistência dos agentes infecciosos pode culminar na formação de bronquiectasias futuramente.

Outro estudo, de 2016 por Borekci et al. [20], descreve dados semelhantes durante uma análise retrospectiva de 1996 a 2006 de 121 doentes com bronquiectasias não-FQ, dos quais se identificou colonização com agentes bacterianos em 43, com predominância evidente de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (20.6%) e *Haemophilus influenzae* (11.5%).

É de notar a identificação em vários estudos [20][21][22] de outros agentes menos frequentes nestes doentes como *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae* e *Neisseria subflava* [23].

Apesar de não se conhecer o impacto clínico associado a colonizações por agentes menos frequentes como os mencionados anteriormente, existe evidência de que efetivamente infeções das vias aéreas inferiores por *Pseudomonas aeruginosa* resultam em quadros clínicos mais severos, com um maior declínio do rácio FEV1/FVC e taxa de exacerbações a longo prazo. Neste aspeto, o isolamento deste agente parece ser um bom preditor de prognóstico em doentes com bronquiectasias não-FQ e infeções recorrentes. [21]

Por outro lado, a identificação da bactéria *Haemophilus influenzae* como agente colonizador não parece estar associado a uma taxa significativa de exacerbações ao longo do tempo ou maior severidade clínica. [21]

O estudo de Rogers et al. [21] identifica ainda outros dois géneros de bactérias com prevalência significativa na sua análise: *Veilonella* e *Prevotella* – anaeróbios Gram-negativos que foram associados a uma maior taxa de exacerbações quando detetados isoladamente,

sem identificação concomitante de *Pseudomonas aeruginosa* ou *Haemophilus influenzae* no microbioma.

São agentes que por norma não estão incluídos na investigação de rotina das infeções das vias respiratórias e que, apesar de responderem de forma global aos antibióticos vulgarmente utilizados, podem funcionar possivelmente como marcadores de progressão das bronquiectasias ou fatores de prognóstico a longo termo. [21]

Outros fatores de risco com associação a maior severidade da apresentação clínica e predisposição a colonização bacteriana são valores reduzidos de FVC% e a presença do subtipo quístico das bronquiectasias. Um valor reduzido de FEV1 isoladamente não parece ter o mesmo nível de impacto que estes fatores no agravamento. [20]

Uma observação importante, também interpretada por Borekci et al., é que vários dos estudos analisados neste artigo descrevem resultados concordantes quanto ao perfil microbiológico dos doentes na Europa e Ásia [20].

Como tal, coloca-se a hipótese de que os dados descritos em relação aos agentes infecciosos podem ser transversais em ambos os continentes e como tal, a sua abordagem clínica nos doentes com bronquiectasias não-FQ de causa pós-infecciosa.

Os autores notam que seria pertinente a realização de estudos mais aprofundados sobre a distribuição geográfica e a sua relação com o perfil microbiológico dos doentes de modo a compreender detalhadamente se a semelhança dos resultados obtidos é efetivamente aplicável a outras regiões do mundo.

Na literatura publicada até à atualidade, a maioria das investigações direcionam a sua atenção para a análise da diversidade dos géneros de bactérias presentes no microbioma do doente estável e em fase de exacerbação associados à infeção crónica, sobretudo do impacto clínico da *Pseudomonas aeruginosa*. Porém, o mesmo impacto desempenhado por agentes atípicos como vírus, fungos e micobactérias ainda é pouco conhecido nos doentes com bronquiectasias não-FQ e permanece ainda hoje a dúvida se serão colonizadores secundários ou se terão alguma participação na fisiopatologia e evolução da doença [24]

B.2. Micobactérias Não Tuberculosas

Um grupo de bactérias atípico, estudado predominantemente em doentes com fibrose quística, mas identificado com maior frequência em doentes sem fibrose quística, são as NTM, das quais as mais estudadas são a *Mycobacterium avium complex* e *Mycobacterium abscessus* [24][25].

O estudo de Maiz et al. [25] realizado com 218 participantes, dos quais 61.9% do género feminino, com clínica estável, e em que dentro das etiologias identificadas cerca de 35.8% foram bronquiectasias pós-infeciosas, isolou através de cultura da expetoração espécies de micobactérias em 18 participantes (8.3%). Das espécies identificadas, a *Mycobacterium avium complex* foi a principal micobactéria, presente em 9 casos (4.1%). Outras espécies relatadas incluíram a *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. chelonae*, *M. lentiflavum* e *M. simiae*.

Neste mesmo estudo, este género de bactérias esteve associado maioritariamente a doentes com idade superior a 50 anos, um baixo IMC e função respiratória moderadamente preservada. Por outro lado, estes casos estiveram associados a uma maior frequência de infeção crónica por *Aspergillus fumigatus* e menor frequência por *Pseudomonas aeruginosa*.

Existem várias incertezas quanto à infeção crónica por NTM, em particular a espécie *Mycobacterium avium complex*, e a sua relação temporal com a formação de bronquiectasias. Alguns autores [26] defendem a origem destas bronquiectasias como consequência da infeção crónica ao oposto da hipótese de estes agentes patogénicos apenas prevalecem em vias aéreas previamente fragilizadas pelas dilatações e destruição reversível da patologia.

B.3. Fungos

Dentro dos agentes fúngicos, os géneros *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Clavispora* e *Candida* possuem uma associação com maior investigação nesta patologia, contudo, pensa-se que a identificação de espécies pertencentes ao género *Candida* de entre os agentes patogénicos na infeção crónica seja por contaminação da via oral ou considerada uma colonização sem relevância clínica, pelo que é também desconhecido a contribuição dos fungos para a severidade da doença, em parte pela atual dificuldade técnica em isolar laboratorialmente estes agentes [24][27][28][29].

Existe uma limitação significativa na quantidade de estudos que incidem sobre a prevalência das infeções fúngicas em relação a bronquiectasias não-FQ e o seu papel na apresentação clínica da doença.

Mac Aogáin et al. reconhecem este aspeto no seu estudo ao microbioma fúngico das bronquiectasias, em que as espécies *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus terreus* são as mais frequentemente detetadas, contudo, em doentes com bronquiectasias associadas a fibrose quística. Não obstante, a presença destes agentes fúngicos parece associar-se a quadros clínicos com maior taxa de exacerbações em doentes de qualquer etiologia. [27][28]

B.4. Vírus

Os vírus assumem uma relação próxima com a infeção crónica por bactérias e um dos principais estudos efetuados nesta perspetiva relata vários casos de exacerbação sintomática numa coorte de 119 doentes com bronquiectasias, associada a infeção viral. [30]

Dos vírus isolados por zaragatoa nasofaríngea e cultura de expetoração, destacaram-se os *Coronavírus*, *Rinovírus* e *Influenza*. Ao contrário dos anteriores, o Vírus Sincicial Respiratório, apesar de identificado nesta coorte, esteve apenas associado a casos com clínica estável, isto é, sem exacerbação ativa.[24][30]

Alguns sintomas relatados pelos participantes deste estudo, a adicionar ao quadro clínico típico de bronquiectasias, consistiram sobretudo em rouquidão e coriza. Outra particularidade das agudizações observadas, atribuídas a vírus, foi o aumento de marcadores inflamatórios sistémicos e na via aérea por análise da expetoração, nomeadamente, de Interleucina-1 β e TNF- α , o que pode explicar a capacidade viral de despoletar uma crise sintomática nestes doentes. [30]

Apesar disto, não foi possível estabelecer uma relação entre exacerbação da doença por vírus e redução da qualidade de vida, função respiratória ou aumento da carga bacteriana, ainda que, doentes no grupo positivo tiveram uma maior probabilidade de necessitar antibioterapia endovenosa. [30]

Chun-Lan Chen et al. procuraram, num estudo prospetivo [31] que decorreu de março de 2017 a novembro de 2018, investigar de forma semelhante as alterações clínicas e frequência de exacerbações em doentes com coinfeção viral, alcançando resultados quase idênticos ao estudo de Yong-Hua Gao et al. referido anteriormente [30], o que corrobora o papel dos vírus como fator precipitante de exacerbações mas sem alterações significativas na morbidade dos doentes com bronquiectasias.

CONCLUSÕES

Bronquiectasias não associadas a fibrose quística são uma doença heterogénea, caracterizável em múltiplas dimensões e com uma progressão clínica variável de caso para caso. Ainda que existam alguns dados referentes ao estudo da sua etiologia, é ainda um desafio distinguir com exatidão a verdadeira causa de uma bronquiectasia, pelo estado da arte de técnicas laboratoriais e protocolos hospitalares aplicados a esta doença. Com efeito, na maioria dos casos não é possível atribuir uma etiologia aparente, o que tem grande impacto no tratamento selecionado para uma doença com uma prevalência e incidência subestimada e crescente à medida que a idade média a nível global aumenta.

De igual forma, a componente infecciosa desta doença permanece ainda um tópico de grande discussão e difícil consenso, a respeito dos agentes microbiológicos, do seu efeito no microbioma respiratório e a sua correlação com as consequências clínicas observadas durante a evolução das bronquiectasias, dado que em tempos recentes a doença associada a fibrose quística tem sido o principal foco de investigação. Efetivamente, são necessários mais estudos para compreender o papel que agentes menos frequentes como micobactérias, vírus, fungos e algumas bactérias pouco frequentes têm no prognóstico e escolha terapêutica destes doentes para o controlo das exacerbações.

As limitações encontradas durante a elaboração deste artigo envolveram a literatura restrita ao excluir a doença associada a fibrose quística, bem como o facto de que os estudos consultados que efetivamente são direcionados a bronquiectasias não fibrose quística parecem não distinguir as várias etiologias existentes, incluindo tudo numa única categoria da doença, o que tornou a exploração da causa pós-infecciosa e informação exclusiva a infeção crónica outro desafio na escrita deste trabalho. É também necessário reconhecer que vários destes artigos referenciados trataram amostras de tamanho reduzido.

Com estes aspetos mencionados em mente, e após reconhecer que a etiologia pós-infecciosa é a principal causa de bronquiectasias não-FQ após a causa idiopática, esta é uma área com imenso potencial para novas investigações, com vista a otimizar as opções terapêuticas existentes que permanecem, em grande parte, uma prática de tentativa e erro.

AGRADECIMENTOS

Quero dedicar nesta secção a minha profunda gratidão a todos os que tornaram a elaboração deste trabalho possível e apoiaram o meu percurso desde o primeiro dia, o dia em que decidi desafiar-me a mim mesmo e tornar minha a ambição de me unir à área de Medicina.

Aos meus orientadores, a Dra. Jessica Cemlyn-Jones e o Prof. Dr. Tiago Alfaro, por me guiarem incansavelmente neste tema e oferecerem mesmo em tempos difíceis a sua disponibilidade para me ajudarem neste trabalho.

À minha família, por acreditarem em mim e me apoiarem através de todos os meus sucessos e insucessos.

Para os meus pais, por encontrarem sempre as palavras que precisava de ouvir nas alturas em que mais duvidava de mim mesmo.

Para a minha irmã, que estimo com grande ternura, por aliviar o peso e a pressão da vida estudantil com a sua diversão e por me permitir partilhar com ela as minhas dificuldades.

Para a minha avó e falecido avô, cujas memórias e exemplos de altruísmo me concederam pela primeira vez a motivação para percorrer o caminho da saúde.

A todos os amigos a quem tive o prazer de conhecer desde a infância na minha terra natal e com quem ainda hoje converso, bem como aqueles a quem tive o prazer de conhecer durante o meu percurso académico por São Miguel e Coimbra, por me aceitarem, a mim e às minhas particularidades, boas e más, e tornarem esta viagem de 6 anos algo que nunca esquecerei.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dimakou K, Triantafillidou C, Toubis M, Tsikritsaki K, Malagari K, Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respir Med.* 2016;116:1-7.
2. Habesoglu MA, Ugurlu AO, Eyuboglu FO. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med.* 2011;6(3):131-6.
3. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):45.
4. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Respir Med.* 2020;166:105940.
5. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1764-70.
6. Chandrasekaran R, Mac Aogain M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):83.
7. Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health.* 2019;7(9):e1269-e79.
8. Qi Q, Wang W, Li T, Zhang Y, Li Y. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study. *Respirology.* 2015;20(6):917-24.
9. Milliron B, Henry TS, Veeraraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics.* 2015;35(4):1011-30.
10. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2002;346(18):1383-93.
11. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rano A, Gonzalez J, Sole T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax.* 2002;57(1):15-9.
12. Macfarlane L, Kumar K, Scoones T, Jones A, Loebinger MR, Lord R. Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Clin Med (Lond).* 2021;21(6):e571-e7.
13. Romero S, Graziani D. [Bronchiectasis]. *Medicine (Madr).* 2018;12(63):3691-8.

14. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
15. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, King PT, Maguire GP, Byrnes CA, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. *Med J Aust*. 2015;202(3):130.
16. Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD000996.
17. Costa JC, Machado JN, Ferreira C, Gama J, Rodrigues C. The Bronchiectasis Severity Index and FACED score for assessment of the severity of bronchiectasis. *Pulmonology*. 2018.
18. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:411-9.
19. Kumar A, Lodha R, Kumar P, Kabra SK. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: clinical profile, etiology and outcome. *Indian Pediatr*. 2015;52(1):35-7.
20. Borekci S, Halis AN, Aygun G, Musellim B. Bacterial colonization and associated factors in patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med*. 2016;11(1):55-9.
21. Rogers GB, Zain NM, Bruce KD, Burr LD, Chen AC, Rivett DW, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):496-503.
22. Palwatwichai A, Chaoprasong C, Vattanathum A, Wongs A, Jatakanon A. Clinical, laboratory findings and microbiologic characterization of bronchiectasis in Thai patients. *Respirology*. 2002;7(1):63-6.
23. Rogers GB, van der Gast CJ, Cuthbertson L, Thomson SK, Bruce KD, Martin ML, et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax*. 2013;68(8):731-7.
24. Inchingolo R, Pierandrei C, Montemurro G, Smargiassi A, Lohmeyer FM, Rizzi A. Antimicrobial Resistance in Common Respiratory Pathogens of Chronic Bronchiectasis Patients: A Literature Review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(3).
25. Maiz L, Giron R, Oliveira C, Vendrell M, Nieto R, Martinez-Garcia MA. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):437.
26. Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, Lapadula G, Gori A, Aliberti S. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:197950.

27. Mac Aogain M, Chandrasekaran R, Lim AYH, Low TB, Tan GL, Hassan T, et al. Immunological corollary of the pulmonary mycobioime in bronchiectasis: the CAMEB study. *Eur Respir J*. 2018;52(1).
28. Campbell CD, Barnett C, Sulaiman I. A clinicians' review of the respiratory microbiome. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(1):210161.
29. Cuthbertson L, Felton I, James P, Cox MJ, Bilton D, Schelenz S, et al. The fungal airway microbiome in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):295-302.
30. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Lin ZM, et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest*. 2015;147(6):1635-43.
31. Chen CL, Huang Y, Yuan JJ, Li HM, Han XR, Martinez-Garcia MA, et al. The Roles of Bacteria and Viruses in Bronchiectasis Exacerbation: A Prospective Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(10):621-9