

## Artigo

# Bronquiectasia, uma doença órfã? Bronchiectasis, an orphan disease?

Alexandre Pinto Cardoso<sup>1</sup>, Nadja Polissen<sup>2</sup>, Luiz Paulo Pinheiro Loivos<sup>3</sup>

## Resumo

Bronquiectasia não-fibrocística é uma doença freqüente na prática médica, que determina significativa morbidade e comprometimento da qualidade de vida nos indivíduos afetados. Novos passos, no sentido de abordagem diagnóstica e terapêutica, tem sido dado nos últimos anos. Entretanto, devido à característica heterogênea da doença, o desenho de ensaios clínicos específicos torna-se mais complicado. Embora não seja mais órfã do ponto de vista epidemiológico, a bronquiectasia não fibrocística, ainda é considerada uma doença órfã no que diz respeito à suspeita clínica, interesse comercial e atividade de pesquisa.

Descritores: Bronquiectasias/ doença órfã. Bronquiectasia/etiologia. Bronquiectasia/diagnóstico. Bronquiectasia/infecção. Bronquiectasia/ Tratamento

## Summary

Non-fibrocistic bronchiectasis is a frequently found disease in medical practice, leading to significant morbidity and decrease in quality of life of the affected individuals. New steps towards diagnostic and therapeutic approach has been taken in the last years. Being a heterogeneous diseases with multiple causes a achievement of specific clinical trials becomes more complicated. No more orphan in an epidemiological standpoint the bronchiectasia is still considered an orphan with respect to clinical suspicion, commercial interest and research activity in disease.

Key Words: Bronchiectasis / orphan disease. Bronchiectasis / etiology. Bronchiectasis / diagnosis / Bronchiectasis / infection. Bronchiectasis / Treatment

1. Professor Associado da Faculdade de Medicina da UFRJ - Diretor Adjunto do IDT/UFRJ

2. Mestre em Pneumologia pela UFRJ - Médica do Serviço de Pneumologia da UERJ - Médica do IDT/UFRJ

3. Mestre em Pneumologia pela UFRJ - Médico do IDT/ UFRJ

Diretor Médico Corporativo – Rede D' Or – São Luiz

**Endereço para correspondência:** Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, SME Pneumologia - Cidade Universitária - Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ  
CEP 21941-913

## Introdução

No passado, as bronquiectasias não relacionadas à Fibrose Cística eram consideradas uma “doença órfã” pois representavam uma condição clínica incomum, que permanecia sub-diagnosticada e tratada especialmente pelo desconhecimento de seus mecanismos fisiopatológicos e etiopatogênicos. Atualmente, com a ampliação do conhecimento destes mecanismos e das características da doença - dilatação da via aérea, “*clearance*” deficiente de secreções e infecções recorrentes - foi possível desenvolver abordagem diagnóstica e terapêutica mais eficientes, contribuindo para a melhora do atendimento dos pacientes portadores desta doença. Este artigo visa rever estes mecanismos e a conduta diagnóstica e terapêutica atual para as bronquiectasias.

## Definição

Bronquiectasia: doença pulmonar supurativa com múltiplos fenótipos, caracterizada por dilatações anormais e permanentes de um ou mais brônquios.

## Epidemiologia

A prevalência de bronquiectasias não-fibrocísticas é desconhecida e varia entre países. Dados dos *EUA* estimam que 1.100 pessoas a cada 100.000 têm a doença, que a prevalência aumenta com a idade e é maior em mulheres e asiáticos.<sup>1</sup> Já foi considerada uma doença órfã<sup>2</sup>, porém, com o advento de tomografias de alta resolução, seu diagnóstico tem crescido ao redor do mundo nos últimos anos.<sup>3</sup> A bronquiectasia é uma doença com grande morbidade que requer internações prolongadas, visitas médicas frequentes e utilização de medicamentos de alto custo. A mortalidade varia de 10% a 16% em 4 anos e é geralmente decorrente de complicações relacionadas primariamente a bronquiectasias.<sup>4</sup> No Brasil estima-se que a prevalência seja maior que a encontrada em países desenvolvidos, em função da alta incidência de tuberculose e ao controle inadequado de infecções respiratórias em crianças, condições associadas ao desenvolvimento de bronquiectasias.<sup>5</sup>

## Fisiopatologia

A formação da bronquiectasia se dá a partir da interação de insulto infeccioso associado a alteração de drenagem de via aérea, obstrução brônquica e/ou defeito na imunidade. O muco anormal e complexo leva a um “*clearance*” traqueobrônquico mais lento. No modelo do ciclo vicioso proposto por *Cole*,<sup>6</sup> uma predisposição individual provocaria reação inflamatória intensa como res-

posta a uma infecção ou lesão pulmonar. Esta inflamação provocaria alteração estrutural da via aérea, causando impactação de muco, fazendo com que a infecção se torne crônica e recorrente, levando a mais inflamação.

## Etiologia

As principais causas infecciosas bronco-pulmonares são: tuberculose, infecções na infância, infecção por *Klebsiela* e *Pseudomonas*.<sup>7</sup> As micobactérias não-tuberculosas (MNT) geralmente atuam como patógeno secundário em pulmão estruturalmente doente ou em imunodeprimidos (SIDA), mas podem causar bronquiectasias especialmente em mulheres não-tabagistas acima de 50 anos, acometendo língua e lobo médio.<sup>8</sup>

Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é causada por reação imune à presença do *Aspergillus* e deve ser suspeita em pacientes com Asma de difícil controle, córtico-dependentes, que apresentam bronquiectasias centrais na TC de tórax.<sup>9</sup>

Aspiração de corpo estranho, lesão intraluminal obstrutiva como tumor carcinóide ou compressão extraluminal por linfonodos são causas comuns de bronquiectasias devido à obstrução brônquica e/ou infecção secundária.

Alterações do sistema imunológico locais, como na discinesia ciliar primária ou sistêmica como na hipogamaglobulinemia e imunossupressão prolongada, podem causar bronquiectasias pelos repetidos quadros infecciosos.<sup>10, 11</sup>

Doenças auto-imunes como Artrite Reumatóide e Síndrome de *Sjögren* também podem estar associadas a bronquiectasias e seu mecanismo fisiopatológico é desconhecido.

Cerca de 95% dos pacientes com deficiência de alfa 1 anti-tripsina também apresentam bronquiectasias identificadas na TC de tórax e até 27% apresentam expectoração regular. Traqueobroncomalacia, traqueomegalia e Síndrome de Marfan são outras causas raras de bronquiectasias (Tabela 1).

As etiologias variam de acordo com a localização geográfica e a população estudada. Em um centro de referência nos *EUA*, as etiologias mais comuns foram doenças reumáticas (Artrite Reumatóide, Síndrome de *Sjögren*) seguida pela ABPA e imunodeficiências. No Reino Unido, as causas pós-infecciosas foram mais comuns seguida da discinesia ciliar primária. No Brasil, infecções na infância e tuberculose foram as causas predominantes.

## Diagnóstico

Deve-se suspeitar de bronquiectasias em qualquer paciente com tosse crônica, produtiva, infecções respi-

**Tabela 1.** Etiologia das bronquiectasias não fibrocísticas

DOENÇA AUTOIMMUNE
Artrite Reumatóide e Síndrome de Sjögren
DISCINESIA CILIAR PRIMARIA
DOENÇA DO COLÁGENO
Traqueobroncomegalia (Síndrome Mounier-Kuhn), Síndrome de Marfan, Deficiência de cartilagem (Síndrome Williams-Campbell)
HIPERSENSIBILIDADE
Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)
IMUNODEFICIÊNCIA
Deficiência de imunoglobulinas, Infecção pelo HIV, Síndrome de Job
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL
Colite ulcerativa e Doença de Crohn
INJURIA PULMONAR
Infecções da infância, broncoaspiração, inalação de fumaça
MALIGNIDADE
Leucemia linfocítica crônica, Transplante de medula óssea, Reação enxerto hospedeiro
OBSTRUTIVA
Corpo estranho, tumor, linfadenopatia
OUTROS
Deficiência de alfa 1 anti-tripsina e Síndrome da unha amarela

ratórias ou sinusites de repetição, hemoptise, asma de difícil controle, não-tabagistas diagnosticados como portadores de DPOC.

A confirmação radiológica da suspeita clínica e a identificação de causas tratáveis são primordiais, interferindo positivamente no tratamento em até 37% dos pacientes. A avaliação diagnóstica se dá através do estudo radiológico, exames laboratoriais e testes funcionais.

TCAR é o método diagnóstico de escolha e os achados característicos são: dilatação das vias aéreas com diâmetro do brônquio 1,5 vezes maior que o do vaso que o acompanha (sinal do anel de sinete), ausência de afilamento do brônquio na periferia do pulmão e espessamento da parede brônquica.

Exames laboratoriais: hemograma completo, imunoglobulina G, imunoglobulina M, imunoglobulina A, subclasse de IgG, títulos de anticorpo para sorotipos de *Pneumococos*, escarro para pesquisa de germes comuns, micobactérias e fungos, precipitinas para *Aspergillus*, IgE total, pesquisa de deficiência de alfa1 anti-tripsina e pesquisa de auto-imunidade (de acordo com a suspeita clínica). Na hipótese de Discinesia Ciliar Primária, os pacientes devem ser encaminhadas para realização do teste nasal do óxido nítrico (Tabela 2).

Avaliação funcional é pela espirometria. Distúrbio ventilatório obstructivo é o mais comum, mas redução

da CVF é também descrita em pacientes com grande destruição pulmonar. Nos casos de bronquiectasias difusas pode haver distúrbio misto ou restritivo puro. O teste da caminhada de seis minutos correlaciona-se mais diretamente com a qualidade de vida.

## Microbiologia

O acúmulo de muco na via aérea predis põe ao crescimento de microorganismos e formação de biofilme que as mantém parcialmente protegidas da ação dos antibióticos. Bactérias gram negativas são mais isoladas: *H. influenza*, *P. aeruginosa* e *M. catarrhalis*. A identificação de *P. aeruginosa*, que pode variar de 25% a 58% dos casos, correlaciona-se com doença mais grave, com maior declínio na função pulmonar, exacerbações mais frequentes e pior qualidade de vida. Os microorganismos gram positivos são menos comuns, destacando-se *Staphylococcus aureus* que pode existir associado à *P. aeruginosa*. Infecção por NTM é comum e sua incidência está aumentando.

## Tratamento das bronquiectasias em sua fase de estabilidade

**Broncodilatadores** – hiperresponsividade brônquica pode estar presente e alguns pacientes apresentam melhora significativa no VEF1 após administração de broncodilatadores (69). Para estes pacientes, podem ser utilizados beta-agonistas de curta duração. Caso haja melhora dos sintomas, pode-se iniciar broncodilatadores de duração prolongada, já havendo evidências de benefício destes medicamentos sobre a dispnéia, tosse e qualidade de vida, sem acréscimo de efeitos adversos (40).

**Corticosteróides** - o uso sistêmico de corticosteróides não altera a taxa de declínio do VEF1, além de estar associado a efeitos adversos, especialmente redução da imunidade, que pode contribuir para a colonização da

**Tabela 2.** Avaliação diagnóstica do paciente com bronquiectasia

Cultura de escarro para bactérias comuns e micobactéria
Imunoglobulina A, E, G e M
Subclasses de Imunoglobulina G
Títulos de anticorpo para sorotipo de pneumococo antes e 4 semanas após vacina polissacarídea para pneumococo
Fator Anti-Nuclear, Fator Reumatóide, Ac anti-citrulinato cíclico, Ac anti-SSA, Ac anti-SSB, alfa 1 antitripsina
Teste nasal do óxido nítrico

via aérea por fungos e bactérias e perpetuar a infecção. Os corticosteróides sistêmicos devem ser reservados para casos de exacerbações acompanhadas de broncoespasmo, em associação com asma ou para bronquiectasias relacionadas a Aspergilose Broncopulmonar alérgica. O uso inalatório dos corticosteróides pode reduzir a produção de secreção e a quantidade de marcadores inflamatórios no escarro, reduzindo a tosse e a necessidade do uso de beta-agonistas de resgate, melhorando a qualidade de vida (42-44). Apesar disto, não foi demonstrada melhora na função pulmonar, redução da colonização bacteriana da via aérea ou da frequência de exacerbações da doença, além de estarem relacionados a efeitos adversos como catarata e osteoporose. Ainda não há dados definitivos para justificar o uso regular de corticosteróides inalatórios, a não ser nos casos associados à Asma, devendo os pacientes, serem estudados de forma individualizada.

**Macrolídeos** - exercem efeito imunomodulador na resposta inflamatória, provocando redução na produção de muco, inibição da formação do biofilme associado às bactérias Gram-negativas como *Pseudomonas*, supressão dos mediadores inflamatórios, modulação do recrutamento de neutrófilos e promoção do esvaziamento gástrico, reduzindo o refluxo gastro-esofágico. E como consequência reduzem da frequência das exacerbações respiratórias, diminuem volume de escarro e melhoram a qualidade de vida. Deve ser indicado para pacientes que tem exacerbações recorrentes (2 ou mais episódios por ano) na dose de 250 a 500mg 3 vezes na semana (73-84).

O uso regular de macrolídeos pode provocar o surgimento de micobactérias resistentes. Recomenda-se a realização de pesquisa direta e cultura para micobactérias, excluindo a presença das mesmas antes do início de terapia a longo prazo com macrolídeos. Os efeitos adversos dos macrolídeos são: sintomas gastro-intestinais, hepatotoxicidade, redução da audição e prolongamento do interval QT. O uso de macrolídeos deve ser confrontado com os riscos principalmente em pacientes cardiopatas, com distúrbios de condução ou em uso de anti-arrítmicos.

**Clearance de vias aéreas** – A remoção da secreção e *plugs* mucosos pode ser realizada através de Fisioterapia Respiratória, utilizando recursos como Pressão Expiratória Positiva, técnicas de compressão da parede torácica ou drenagem postural. Há evidências do benefício na redução do volume de secreção, melhora na capacidade para o exercício e melhora na qualidade de vida. Pacientes submetidos a reabilitação pulmonar tem menor procura aos serviços de emergência e menor uso de broncodilatadores de curta duração.

O uso de salina hipertônica ou manitol por via ina-

latória pode contribuir para o *clearance* do muco através da redução da osmolaridade. A salina hipertônica teria papel de imuno-modulação (64). A Dornase-alfa, utilizado para pacientes com Fibrose Cística, não apresentou benefício em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas (65). Não há evidências para o uso rotineiro de agentes mucolíticos e soluções hipertônicas nos pacientes com bronquiectasias.

**Tratamento do refluxo gastro-esofágico (DRGE)** - Pacientes com 2 ou mais exacerbações ao ano devem receber tratamento para DRGE, porque estas condições podem estar associadas em até 50% dos casos.

**Imunizações** – a imunização anti-influenza e anti-pneumocócica está relacionada à redução do número de exacerbações infecciosas no primeiro ano após a imunização, estando indicada para estes pacientes (49).

## Tratamento das exacerbações agudas

Os sintomas da exacerbação aguda são: aumento da expectoração (volume, viscosidade ou purulência), piora da dispnéia, hemoptise. Após o diagnóstico, deve-se: coletar amostra de escarro para pesquisa de gram, cultura para germes comum, BAAR e cultura para micobactérias, realizar radiografia do tórax para diagnóstico diferencial (pneumonia, pneumothorax). O início da antibioticoterapia deve ser imediato, baseado em exames de escarro prévios, história falha de esquema antibiótico e alergias medicamentosas. Na ausência de informação, iniciar fluorquinolona parece razoável. Se houver crescimento de organismos produtores de *B-lactamase*, amoxicilina com clavulanato, cefalosporina de segunda ou terceira geração, fluorquinolona ou mesmo macrolídeo podem ser prescritos. Em pacientes colonizados por *Pseudomonas*, na ausência de resistência conhecida as quinolonas a escolha ideal é Ciprofloxacina 500mg a 750mg duas vezes ao dia. O uso de antibioticoterapia inalatória com tobramicina não está indicado em associação a terapêutica oral, já que não mostrou benefício e aumentou efeitos colaterais. Quando há colonização prévia ou crescimento de *Pseudomonas* resistente a quinolona, não há alternativas de medicação oral e deve-se guiar a antibioticoterapia pelo perfil de sensibilidade da *Pseudomonas* previamente isolada. A internação é determinada pela necessidade de antibioticoterapia venosa, sensibilidade da bacteria isolada ou por gravidade do quadro: taquipneia, hipotensão, febre, hipoxemia ou falência ao esquema antibiótico em uso. Se o paciente falhou com quinolona e necessitou de internação, cobertura para *Pseudomonas* resistente e MRSA deve ser iniciado enquanto se aguarda resultado

do escarro. O uso de terapia dupla para tratar infecção por *Pseudomonas* permanece controverso. No entanto, se há sinais de sepse deve-se associar aminoglicosídeo ou fluorquinolona a droga anti-pseudomonas escolhida. Após estabilização, pode-se proceder descalonamento do esquema antibiótico de acordo com a sensibilidade.

### Prevenção das exacerbações

O uso de antibióticos profiláticos reduz a carga bacteriana em pacientes nos quais a erradicação não foi possível, levando a melhora dos sintomas e redução da frequência das exacerbações. Os antibióticos inalatórios são seguros e eficazes em reduzir a carga bacteriana, gerando alta concentração da droga na via aérea com baixa absorção sistêmica, reduzindo os efeitos colaterais. Tobramicina, Gentamicina, Colistina e Aztreonam reduziram a carga bacteriana de *Pseudomonas*, a frequência de exacerbações e o tempo de internação, além de melhorar a qualidade de vida. Os antibióticos inalatórios, podem causar broncoespasmo, tosse, irritação na garganta, paladar alterado e desconforto torácico.

A Sociedade Britânica do Tórax advoga a erradicação da *Pseudomonas* e MRSA na primeira identificação, com conseqüente redução das exacerbações. Até 50% dos pacientes permaneceram livres de *Pseudomonas* por

14 meses. O esquema utilizado foi 3 meses de ciprofloxacina ou 2 meses de antibióticos venosos (ex: ceftazidime + amicacina) ambos seguidos de 3 meses de colistina inalatória.

### Cirurgia

Nas bronquiectasias difusas há pouca oportunidade para cura cirúrgica a não ser pelo transplante de pulmão bilateral. Indicações para ressecção pulmonar são: redução de exacerbações agudas em pacientes com bronquiectasias localizadas, controle de hemoptise e remoção de área de bronquiectasias colonizadas por microorganismos multiresistentes.

### Conclusão

As bronquiectasias não-fibroscísticas estão associadas a significativa morbidade. A terapia imunomoduladora com o macrolídeo, o controle da carga bacteriana com antibióticos inalatórios e o tratamento das exacerbações são os pilares da terapia. Um maior número de trabalhos científicos específicos para essa população é fundamental para melhorar nosso entendimento sobre o desenvolvimento e a evolução da doença.

## Referências

- Seitz AE, et al. Trends in bronchiectasis among Medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* 2012;142:432-439.
- Keistinen T et al. *Eur Respir J* 1997 Dec;10(12):2784-7. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis.
- Goeminne PC et al Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respir Res* 2012;13:21
- Moreira JS et al. Bronquiectasias: aspectos diagnósticos e terapêuticos. Estudo de 170 pacientes. *J Pneumol.* 2003;29(5):258-63
- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;147:6-15.
- Johnston ID et al. Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. *N Engl J Med.* 1998;338(9):581.
- Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest.* 2008;133(1):243
- Ward S et al. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(4):937
- Tarzi MD et al, Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(2):147.
- Parr DG et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(12):1215.
- McShane PJ et al. Bronchiectasis in a diverse US population: effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest.* 2012;142(1):159.
- Shoemark A et al Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(6):1163
- King PT et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med* 2006;100:2183-2189.
- Dodd JD et al. Conventional high-resolution CT versus helical high-resolution MDCT in the detection of bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(2):414.
- McShane PJ et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 sep 15;188(6):647-56
- Rowan SA et al. Lung clearance index is a repeatable and sensitive indicator of radiological changes in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):586.
- Evans SA et al. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa.* *Eur Respir J* 1996;9:1601-1
- Martínez-García MA et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007;132:1565-1572.
- Patterson K, Streck ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:237-244.
- Martínez-García MA et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2012;141:461-468.
- Kanoh S et al. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
- Anwar GA et al. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med* 2008;102:1494-1496.
- McCool FD et al. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:250S-259S.
- Nicolson CH et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012;106:661-667.
- Wills PJ et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis: effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:413-417.
- Chang CC et al. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009
- Pasteur MC et al. British Thoracic Society Bronchiectasis Non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65:i1-i58.
- Orriols R et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa.* *Respir Med* 1999;93:476-480.
- Dhar R et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa.* *Thorax* 2010;65:553.
- Murray MP et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:491-499.