



# Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas

Mônica Corso Pereira<sup>1,a</sup>, Rodrigo Abensur Athanzio<sup>2,b</sup>,  
Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>3,4,c</sup>, Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo<sup>5,d</sup>,  
Mauro Gomes<sup>6,7,e</sup>, Clarice Guimarães de Freitas<sup>8,f</sup>, Fernando Ludgren<sup>9,g</sup>,  
Ilma Aparecida Paschoal<sup>1,h</sup>, Samia Zahi Rached<sup>2,i</sup>, Rosemeri Maurici<sup>10,j</sup>

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
  2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
  3. Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
  4. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
  5. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
  6. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
  7. Equipe de Pneumologia, Hospital Samaritano, São Paulo (SP) Brasil.
  8. Unidade de Pneumologia, Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília (DF) Brasil.
  9. Hospital Otavio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
  10. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-7669-4841>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-9399-5275>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-9774-9135>  
d. <http://orcid.org/0000-0001-8711-8957>  
e. <http://orcid.org/0000-0002-5165-4501>  
f. <http://orcid.org/0000-0002-1060-7821>  
g. <http://orcid.org/0000-0003-2188-4282>  
h. <http://orcid.org/0000-0002-0539-4243>  
i. <http://orcid.org/0000-0001-6741-1320>  
j. <http://orcid.org/0000-0001-9627-2112>

Recebido: 15 abril 2019.

Aprovado: 16 maio 2019.

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.

## RESUMO

Bronquiectasias têm se mostrado uma condição cada vez mais diagnosticada com a utilização da TCAR de tórax. Na literatura, a terminologia utilizada separa as bronquiectasias em secundárias à fibrose cística e aquelas não associadas à fibrose cística, denominadas bronquiectasias não fibrocísticas neste documento. Muitas causas podem levar ao desenvolvimento de bronquiectasias, e o paciente geralmente tem sintomas crônicos de vias aéreas, infecções recorrentes e alterações tomográficas compatíveis com a condição. Em 2010, foi publicada a primeira diretriz internacional sobre diagnóstico e tratamento das bronquiectasias não fibrocísticas. No Brasil, este é o primeiro documento de revisão com o objetivo de sistematizar o conhecimento acumulado sobre o assunto até o momento. Como para vários tópicos do tratamento não há evidências suficientes para recomendações, optou-se aqui pela construção de um documento de consenso entre especialistas. A Comissão de Infecções Respiratórias da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia reuniu 10 pneumologistas com expertise em bronquiectasias no Brasil para avaliar criticamente as evidências científicas e diretrizes internacionais, assim como identificar aspectos relevantes à compreensão da heterogeneidade da doença bronquiectásica e a seu manejo diagnóstico e terapêutico. Foram determinados cinco grandes tópicos (fisiopatologia; diagnóstico; monitorização do paciente estável; tratamento do paciente estável; e manejo das exacerbações). Após essa subdivisão, os tópicos foram distribuídos entre os autores, que realizaram uma revisão não sistemática da literatura, priorizando as principais publicações nas áreas específicas, incluindo artigos originais e de revisão, assim como revisões sistemáticas. Os autores revisaram e opinaram sobre todos os tópicos, formando um documento único final que foi aprovado por todos.

**Descritores:** Bronquiectasia; Tomografia por raios X; Radiografia torácica.

## INTRODUÇÃO

### *Impacto social e econômico da doença bronquiectásica*

Antes considerada uma doença órfã,<sup>(1)</sup> a dilatação permanente das vias aéreas, chamada bronquiectasia, tem se mostrado uma condição mais frequente do que previamente considerada. A utilização disseminada da TCAR de tórax é provavelmente o principal fator do aumento de seu diagnóstico, uma vez que contribui muito para a detecção e melhor visualização da dilatação brônquica e de outras anormalidades brônquicas e bronquiolares. Outros fatores importantes no aumento desse diagnóstico são o envelhecimento da população, o aumento de outras condições patológicas que podem se associar ao surgimento de bronquiectasias e uma maior difusão da suspeita diagnóstica.

Dados do Ministério da Saúde mostram que, no Brasil, a taxa de internações por doenças respiratórias crônicas vem caindo (série de 2003 a 2013), sendo que, em 2003, essa foi de 434,4/100.000 habitantes e, em 2013, de 241,8/100.000 habitantes. Desse último total, 54,5% foram devidos a doenças obstrutivas, sendo que apenas 0,37% (0,9/100.000 habitantes) por bronquiectasias. Quanto à taxa de mortalidade em 2013, embora as doenças obstrutivas correspondessem a 64% dos óbitos por doenças respiratórias crônicas (33,6/100.000 habitantes), as bronquiectasias causaram uma taxa de mortalidade de 0,2/100.000 habitantes.<sup>(2)</sup>

### Endereço para correspondência:

Mônica Corso Pereira. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel.: 55 19 3521-8281. E-mail: moncorso@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Ressalte-se aqui que tais dados nacionais podem estar subestimados uma vez que se baseiam exclusivamente em informações de internações hospitalares.

Considerando-se os dados epidemiológicos mais globais, o diagnóstico vem crescendo, sendo que a prevalência aumenta com a idade e há variação geográfica e étnica.<sup>(3)</sup> Nos EUA, foi descrito um aumento anual (2000-2007) de 8,7%,<sup>(4)</sup> além de crescimento similar em mulheres e idosos entre 2009 e 2013.<sup>(5)</sup> No Reino Unido, as taxas de incidência e prevalência têm aumentado anualmente desde 2004 e estão associadas à mortalidade significativa.<sup>(6)</sup> Estimativas recentes apontam para uma prevalência de 1 a cada 206 homens e 1 a cada 176 mulheres no Reino Unido; 1 pessoa a cada 276 na Espanha; e 1 a cada 1.492 na Alemanha.<sup>(6-8)</sup> Esses números podem estar subestimados se for levado em consideração o fato de que pacientes com DPOC podem apresentar bronquiectasias na TCAR, em frequências que variam de 29-50% em diferentes publicações.<sup>(9-11)</sup>

O impacto social e econômico passou a ser mais estudado nos últimos anos. Um estudo farmacoeconômico nos EUA baseado em um grande banco de dados mostrou que ocorre um aumento de US\$ 2.319,00 em gastos totais com saúde após o primeiro ano de diagnóstico de bronquiectasias quando comparado com controles.<sup>(12)</sup>

Os custos do tratamento aumentam conforme a gravidade e de acordo com alguns outros fatores, como idade, infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, exacerbações e admissões hospitalares.<sup>(13)</sup> Em um estudo espanhol, o custo médio anual do paciente com bronquiectasias foi de € 4.671,00, sendo que esse valor dobra a cada mudança de gravidade (avaliada pelo escore FACED<sup>1</sup>). Nos pacientes com doença leve, os custos decorrem principalmente do uso de broncodilatadores e corticoides inalatórios e, naqueles com doença grave, devido a exacerbações e uso de antibióticos inalatórios.<sup>(13)</sup> O manejo terapêutico de alguns subgrupos de pacientes, como indivíduos com DPOC, também consome mais recursos financeiros.

Esses achados reforçam a importância do diagnóstico e do adequado manejo desses pacientes. Além disso, prevenir exacerbações deve ser uma meta não apenas para melhorar a qualidade de vida e preservar a função pulmonar, mas também reduzir os custos econômicos dessa condição.<sup>(14,15)</sup>

### Centros de referência/cuidado multidisciplinar

No Brasil, um inquérito realizado pela Comissão de Infecções Respiratórias e Micoses Pulmonares da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) mostrou que, no ano de 2012, a maioria dos atendimentos para pacientes com bronquiectasias se fazia dentro de ambulatórios gerais (66%). Apenas 22% dos atendimentos eram realizados em ambulatórios

especializados, e os 12% restantes, em ambulatórios agregados de fibrose cística (dados não publicados).

Considerando-se a complexidade do diagnóstico etiológico das bronquiectasias e a natureza multi-sistêmica dessa condição, impõe-se a necessidade de manejo multidisciplinar, preferencialmente realizado em centros com experiência no cuidado desses pacientes. A melhora na sobrevida dos pacientes com fibrose cística é um exemplo dos benefícios desse tipo de abordagem. Além do diagnóstico precoce e acesso a medicações, cuidados multidisciplinares em centros de referência são fatores determinantes na evolução desses pacientes.<sup>(16)</sup>

Um centro de referência em bronquiectasias não fibrocísticas deve ter recursos para realizar uma investigação etiológica adequada que possibilite chegar ao diagnóstico correto, assim como expertise para o manejo terapêutico medicamentoso e não medicamentoso para os diversos níveis de gravidade. A equipe multidisciplinar deve incluir profissionais médicos (pneumologistas e cirurgiões de tórax), enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos, nutricionistas e assistentes sociais. Além disso, deve estar associada a laboratórios de função pulmonar e de microbiologia qualificados e ter acesso a programas de reabilitação pulmonar.<sup>(17,18)</sup>

## METODOLOGIA

A Comissão de Infecções Respiratórias da SBPT reuniu 10 membros com reconhecida experiência em bronquiectasias no Brasil para avaliar criticamente as evidências científicas e as diretrizes internacionais publicadas, assim como identificar aspectos relevantes para a compreensão da heterogeneidade da apresentação clínica da doença e seu manejo diagnóstico e terapêutico. Foram determinados cinco grandes tópicos (fisiopatologia, diagnóstico, acompanhamento dos pacientes estáveis, tratamento dos pacientes estáveis e tratamento das exacerbações). Após essa subdivisão, os temas foram distribuídos entre os autores, que realizaram uma revisão de forma não sistemática da literatura, porém priorizando as principais publicações nas áreas específicas, incluindo artigos originais, artigos de revisão e revisões sistemáticas. Todos os autores tiveram a oportunidade de revisar e opinar sobre todos os tópicos, formando um documento único final que foi aprovado por todos.

## DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

O termo bronquiectasia se refere à evidência de dilatação brônquica irreversível, usualmente notada em uma TC de tórax. Existem muitas condições congênitas e adquiridas relacionadas ao aparecimento de bronquiectasias (Quadro 1).<sup>(19)</sup> A hipótese mais aceita para explicar seu surgimento é a que propõe a interação, em diferentes níveis de intensidade, entre uma agressão ambiental e um indivíduo com pulmões congenitamente susceptíveis. A susceptibilidade mais frequente é um comprometimento dos mecanismos de

1 FACED: acrônimo formado por VEF<sub>1</sub>, Age (idade), Chronic colonization by (colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, Extension (extensão dos achados tomográficos) e Dyspnea (dispneia).

defesa pulmonares, tais como transporte mucociliar e disponibilidade de IgG e antiproteases nos espaços aéreos distais.<sup>(20)</sup>

O prejuízo dos mecanismos de defesa torna menos eficiente a eliminação de partículas biológicas e não biológicas e gases tóxicos inalados. Esses agentes permanecem nas vias aéreas tanto proximais como distais. Bactérias e vírus retidos proliferam no interior das vias aéreas, mudam a constituição do microbioma normal do pulmão e desencadeiam inflamação. A inflamação prolongada causa lesão estrutural pulmonar e piora ainda mais os mecanismos de limpeza das vias aéreas. Dessa forma, estabelece-se o famoso “círculo vicioso” implicado na fisiopatogenia das bronquiectasias (Figura 1).<sup>(20)</sup>

Uma característica comum a várias das condições associadas ao aparecimento de bronquiectasias é a lesão concomitante de pequenas e grandes vias aéreas. Isso já foi demonstrado na bronquite crônica da DPOC e na fibrose cística.<sup>(21,22)</sup> Processos inflamatórios não específicos das pequenas vias aéreas (bronquiolite e bronquiolectasias) podem inclusive preceder o seu aparecimento.

Nem sempre a condição que dispara o círculo vicioso acima descrito pode ser identificada. Nesses

casos, os pacientes têm um diagnóstico presumido de bronquiectasias idiopáticas. Embora o acometimento pulmonar nas bronquiectasias seja difuso e bilateral em geral, mais raramente as obstruções brônquicas podem levar ao aparecimento de dilatações brônquicas localizadas por impedirem o funcionamento adequado do transporte mucociliar.

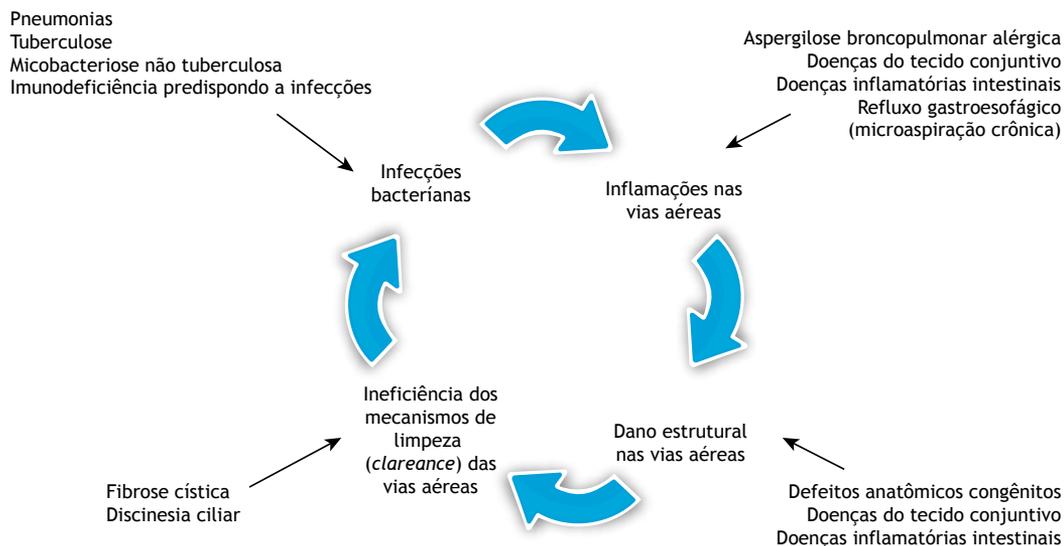
Dentre as condições que afetam os pulmões difusamente destacam-se algumas infecções virais (adenovírus; sarampo)<sup>(23-25)</sup> e bacterianas (coqueluche; pneumonias bacterianas),<sup>(26)</sup> que podem funcionar como gatilhos para o desenvolvimento de bronquiectasias. No Brasil, destaca-se ainda a tuberculose pulmonar por se tratar de uma doença de alta incidência e prevalência<sup>(27)</sup> e que deixa como seqüela nos pulmões áreas de extensão variável de dilatações brônquicas crônicas.<sup>(28)</sup>

Condições que afetam diretamente a limpeza das vias aéreas, como a discinesia ciliar ou a fibrose cística, também podem ser desencadeantes dos eventos que levam às bronquiectasias difusas. A discinesia ciliar compromete o funcionamento do aparato ciliar e leva ao acúmulo de secreções, sobretudo em pequenas vias aéreas.<sup>(29)</sup> A fibrose cística, cujo defeito genético resulta em secreções respiratórias mais espessas e de

**Quadro 1.** Causas e condições associadas a bronquiectasias.

Condições congênicas	Fibrose cística <sup>a</sup> Deficiência de alfa-1 antitripsina <sup>a</sup> Discinesia ciliar primária <sup>a</sup> Síndrome de Young Imunodeficiências primárias (humoral, celular ou combinada) <sup>a</sup> Defeitos anatômicos da árvore traqueobrônquica [traqueobroncomalácia (síndrome de Williams-Campbell), traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn)] Sequestro pulmonar	
Condições adquiridas	Pós-infecciosas  Doenças respiratórias obstrutivas crônicas  Imunodeficiências secundárias  Doenças sistêmicas (mecanismos autoimunes)  Hipersensibilidade mediada  Secundária à pneumonite inflamatória  Processos localizados (obstrutivos)  Pós-transplantes (imunomediadas)  Outras condições (raras)	Tuberculose, micobacterioses não tuberculosas Infecções fúngicas (por ex., <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ) Infecções virais (adenovírus, vírus do sarampo) Síndrome de Swyer-James-MacLeod Doenças bacterianas ( <i>Staphylococcus aureus</i> , outras bactérias) DPOC, asma brônquica  HIV, neoplasias, tratamento com imunossupressores ou biológicos  Artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico Doença inflamatória intestinal (doença de Chron, retocolite ulcerativa) Aspergilose broncopulmonar alérgica  Refluxo gastroesofágico, microaspiração crônica, radioterapia, inalação de gases ou outros tóxicos Intrabrônquicos (tumores benignos, aspiração de corpo estranho) Extrabrônquicos (linfadenomegalias, tumores) Reação hospedeiro vs. enxerto (transplante de medula óssea, pulmão) Síndrome das unhas amarelas, sarcoidose, endometriose, amiloidose, panbronquiolite difusa
Idiopáticas (causa não determinada)		

<sup>a</sup>Condições sabidamente hereditárias.



**Figura 1.** Fisiopatogenia das bronquiectasias: “círculo vicioso” dos diversos fatores envolvidos.

difícil limpeza, apresenta tendência ao acúmulo dessas secreções nas pequenas vias aéreas e maior risco de contaminação bacteriana.<sup>(16,22)</sup>

O desenho das vias aéreas, semelhante a uma árvore, em que novos ramos aparecem por dicotomia, permite a identificação de gerações de brônquios. Da traqueia até aproximadamente a sexta geração de brônquios, o transporte de ar acontece por convecção (diferença de pressão) e existe fluxo de ar. Com o aumento progressivo da área de secção transversa a cada nova geração de vias aéreas, o fluxo de ar cai progressivamente até que, ao redor da 15ª geração de brônquios, não existe mais fluxo e as moléculas de gás se deslocam por difusão.<sup>(30)</sup> Dessa estrutura das vias aéreas, se conclui que a tosse, que depende de geração de fluxo, só substitui totalmente o transporte mucociliar até a 6ª geração de brônquios. A partir da 7ª geração, a tosse perde progressivamente a eficácia e, a partir da 15ª geração, a tosse não consegue compensar um transporte mucociliar prejudicado.<sup>(31,32)</sup>

Em situações nas quais o transporte mucociliar é ineficaz, todos os contaminantes inalados tendem a permanecer nas vias aéreas de pequeno calibre. As bactérias que entram encontram nessa região um ambiente extremamente propício à proliferação. Agentes químicos e biológicos retidos desencadeiam uma resposta inflamatória que causa mais lesão estrutural e piora ainda mais o transporte mucociliar.

O estudo precursor de Reid<sup>(33)</sup> mostrou, por meio da correlação de achados de broncografia e estudo anatomopatológico de lobos ressecados cirurgicamente, que, em pacientes bronquiectásicos, o acometimento de grandes e pequenas vias aéreas é muitas vezes concomitante. Além das lesões em grandes vias aéreas, o autor observou pequenas vias aéreas com luz parcial ou totalmente obstruída por inflamação e/ou fibrose. Em muitos casos, os bronquíolos desapareciam de sua posição normal ao lado da arteríola pulmonar e apenas

restos de sua estrutura eram encontrados. Dependendo da gravidade da obliteração bronquiolar, os achados broncográficos eram de bronquiectasias cilíndricas (obliteração bronquiolar menos frequente), varicosas (obliteração mais frequente) ou císticas/saculares, nas quais acontecia a obliteração de todas as vias aéreas de menor calibre. Essa perda de pequenas vias aéreas fazia com que um número muito menor de gerações brônquicas fosse identificado. A bronquiectasia parece ser, portanto, um padrão de resposta dos brônquios a vários tipos de agressão, os quais envolvem, via de regra, inflamação (de perfil predominantemente neutrofílico) e, na maior parte das vezes, infecções crônicas das vias aéreas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se define pela presença de dilatações brônquicas (não reversíveis) na TCAR, de modo que esse é o exame necessário e suficiente para confirmar ou excluir o diagnóstico. As causas e condições associadas devem então ser pesquisadas (Quadro 1).

## Aspectos radiológicos

Desde sua introdução na década de 80, a TCAR se tornou o padrão ouro para o diagnóstico e a avaliação da extensão das alterações estruturais nas vias aéreas. O exame permite reconhecer alterações em vias aéreas de maior calibre, como dilatação da luz e espessamento de suas paredes. Em geral, detectam-se também alterações nas pequenas vias aéreas que podem ser descritas como sinais diretos e indiretos, eventualmente visualizados em lobos ainda sem dilatações de brônquios centrais. Sinais diretos decorrem da visualização de bronquíolos que podem ser encontrados dilatados (bronquiolectasias), com luz preenchida por secreção (pequenos nódulos de baixa densidade; árvore em brotamento), ou com paredes espessadas. O sinal de árvore em brotamento representa a visualização da ramificação milimétrica das vias aéreas, invisível em situações normais, e

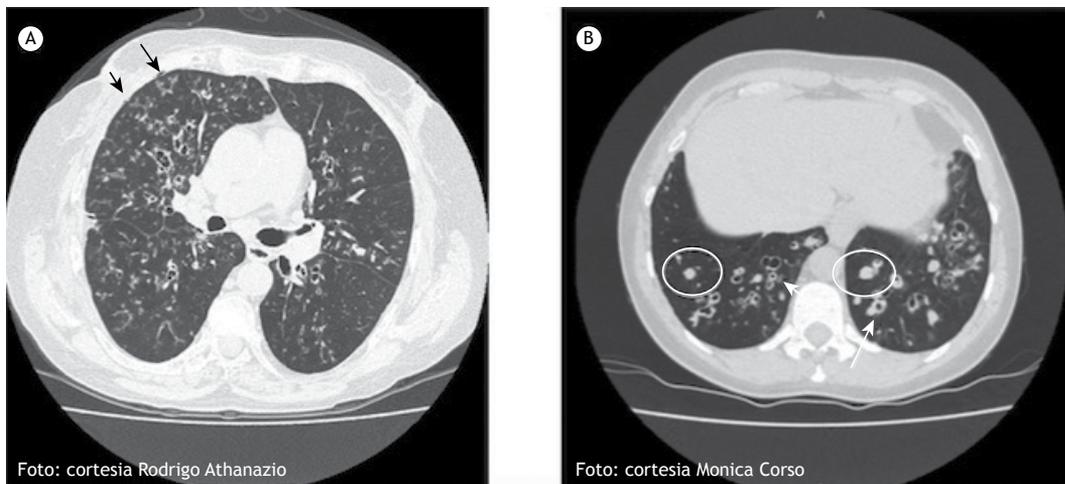
tornada possível pelo acúmulo de secreção, alterações inflamatórias e dilatação dessas vias aéreas.<sup>(34)</sup>

A presença de atenuação em mosaico, mais facilmente identificável nos cortes em expiração, é o chamado "sinal indireto", que decorre de aprisionamento aéreo nos lóbulos devido à suboclusão da luz bronquiolar, essa decorrente de inflamação/fibrose na parede bronquiolar.<sup>(35)</sup> Sinais de colapso de regiões pulmonares por infecções recorrentes também podem eventualmente ser visualizados. Algumas das alterações acima descritas podem ser observadas nas Figuras 2, 3 e 4.

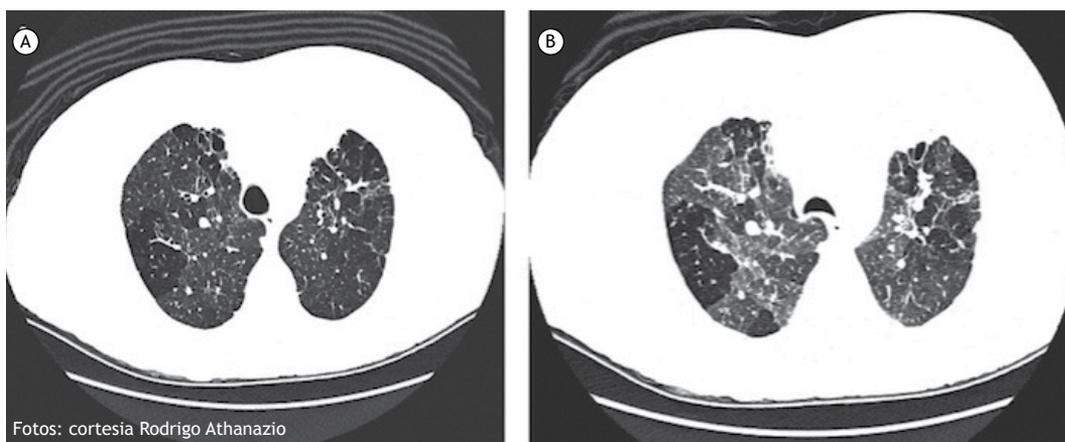
Achados adicionais na TCAR podem sugerir alguma causa específica. Por exemplo, a presença de enfisema concomitante é sugestiva de DPOC, a evidência de *situs inversus* ou profusão de nódulos sugestivos de impacção mucoide bronquiolar em campos inferiores deve remeter à discinesia ciliar, e a evidência de traqueomegalia ou pseudodivertículos nas paredes traqueobronquiais deve lembrar a síndrome de Mounier-Kuhn.

A distribuição regional das bronquiectasias pode dar informações úteis para o diagnóstico etiológico,<sup>(36)</sup>

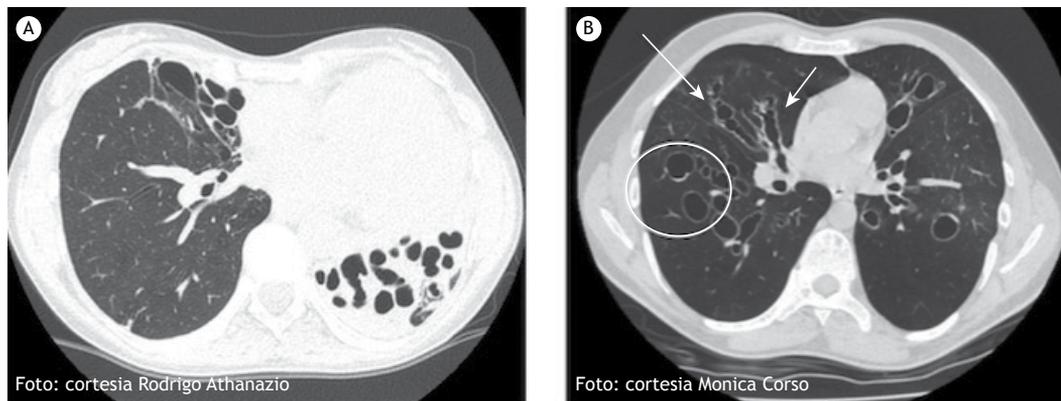
sobretudo quando seu predomínio é em lobos superiores, achado comum na fibrose cística. O envolvimento predominante em regiões anteriores (lobo médio e língula) deve remeter a micobactérias não tuberculosas<sup>(37)</sup> ou panbronquiolite difusa, essa última descrita classicamente em orientais<sup>(38)</sup> e rara em nosso meio. O predomínio em campos inferiores é comum a várias condições, tais como discinesia ciliar,<sup>(29)</sup> quadros associados à aspiração crônica (causa que deve ser lembrada em pacientes com alterações do estado mental), comprometimento da deglutição ou doença do refluxo gastroesofágico,<sup>(39)</sup> bronquiectasias secundárias à hipogamaglobulinemia, imunossupressão e rejeição crônica em pacientes receptores de transplantes (pulmão; medula óssea). O predomínio central com grandes impacções de muco (sinal do dedo de luva) é sugestivo de aspergilose broncopulmonar alérgica. Nas bronquiectasias após tuberculose pulmonar frequentemente a distribuição é assimétrica, com acometimento preferencial de lobos superiores ou de segmentos apicais dos inferiores, sendo



**Figura 2.** TCAR de tórax. Em A, sinal de árvore em brotamento (setas). Em B, sinal de impacção (*plug*) mucosa em pequenas vias aéreas (círculos) e espessamento de parede brônquica (setas).



**Figura 3.** TCAR de tórax. Perfusão (ou atenuação) em mosaico. Embora presente em A (inspiração), fica mais visível na expiração em B. As áreas mais escuras indicam aprisionamento aéreo por comprometimento de pequenas vias aéreas, associado à oligemia.



**Figura 4.** TCAR de tórax. Em A, bronquiectasias císticas em áreas fibroatelectáticas. Em B, bronquiectasias varicosas (setas) e císticas (círculo). Notar a perda de gerações brônquicas (perda da ramificação milimétrica) e prejuízo na visualização da trama vasobrônquica, sugestiva de aprisionamento aéreo (mesmo em inspiração).

também frequentes espessamento pleural e distorção do parênquima adjacente. Bronquiectasias localizadas podem ocorrer por obstrução brônquica, e, nesses casos, há indicação de investigação broncoscópica.

### Investigação etiológica

A evidência de bronquiectasias na TCAR costuma ocorrer na investigação de pacientes com tosse produtiva crônica e/ou repetidas infecções respiratórias em vias aéreas superiores e inferiores, podendo ou não haver alterações no raio X de tórax. Para esses pacientes, recomenda-se a investigação etiológica após a confirmação do diagnóstico pela TCAR (Figura 5).

Pode-se também detectar bronquiectasias em pacientes sintomáticos respiratórios e com enfermidades/ condições que eventualmente apresentam envolvimento de vias aéreas (DPOC, asma, doenças do colágeno, doença inflamatória intestinal, fibrose cística e refluxo gastroesofágico). Mesmo quando a causa é conhecida, deve-se lembrar da possível concomitância de condições; por exemplo, associação de asma com refluxo gastroesofágico ou aspergilose broncopulmonar alérgica; de doença do colágeno com infecções, como micobacteriose.

No Quadro 1 estão listadas as principais causas e condições associadas a bronquiectasias. Nas séries publicadas, a frequência de cada uma delas pode variar conforme a região estudada (maior prevalência de infecções) e da disponibilidade de exames subsidiários necessários para a investigação diagnóstica. Na maioria das séries, a etiologia pós-infecciosa é uma das mais frequentes, ficando entre 20% e 32%.<sup>(40-42)</sup> Deve-se considerar como de “causa desconhecida” (24-40% dos casos)<sup>(40,41)</sup> apenas os pacientes nos quais não se consegue definir um diagnóstico mesmo depois de realizados todos os exames preconizados. Em um estudo<sup>(41)</sup> que analisou 1.258 pacientes oriundos de sete bancos de dados (Itália, Reino Unido, Bélgica, Espanha, Grécia e Irlanda), não houve estabelecimento da causa em 40% desses; a causa foi pós-infecciosa, em 20%; DPOC, em 15%; doença do tecido conjuntivo, em 15%; imunodeficiências, em 5,8%; e asma, em 3,3%.

No estudo de validação do escore FACED realizado em seis centros da América Latina (quatro brasileiros), de um total de 651 pacientes incluídos, a causa foi caracterizada como pós-infecciosa, em 40,3%; idiopática, em 31,3%; discinesia ciliar, em 9,0%; doença de vias aéreas (DPOC, asma ou bronquiolites), em 5,1%; e doenças reumatológicas, em 4,3%.<sup>(43)</sup>

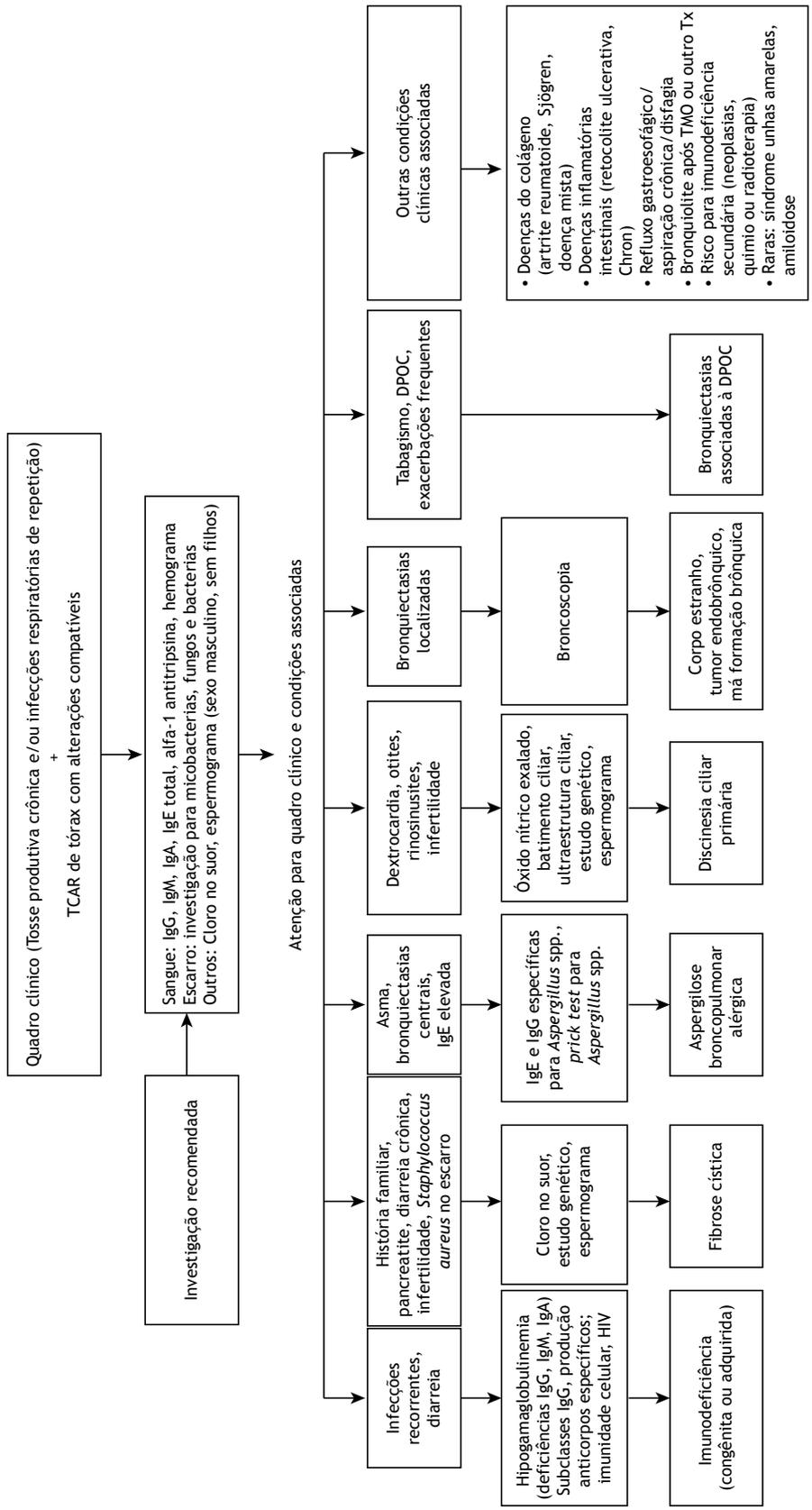
A relevância da investigação etiológica reside no fato de que algumas condições podem se beneficiar com medidas terapêuticas específicas (aspergilose broncopulmonar alérgica, doenças do colágeno, imunodeficiências, aspiração, discinesia ciliar, fibrose cística, obstrução brônquica, DPOC e asma), e isso pode ocorrer entre 13%<sup>(41)</sup> e 37% dos casos.<sup>(42)</sup>

## ACOMPANHAMENTO E MONITORIZAÇÃO

### Aspectos funcionais

Todos os pacientes com bronquiectasias devem ter avaliação funcional periódica a fim de se detectar o declínio da função pulmonar tão logo haja algum sinal. Para tal, a espirometria com o uso de broncodilatador é satisfatória para a grande maioria dos pacientes. Distúrbio obstrutivo é o achado mais frequente, mas reduções significativas da CVF podem ser encontradas em doença mais avançada, com maior destruição do parênquima pulmonar. Os fluxos terminais estão reduzidos, a relação VR/CPT está aumentada (sugerindo aprisionamento aéreo), e CVF e CPT estão normais ou baixas.<sup>(44,45)</sup> O VEF<sub>1</sub> reduzido se correlaciona com a presença de dispneia — avaliada pela escala *modified Medical Research Council* (mMRC) — e com a extensão de doença na TCAR.<sup>(46)</sup> Aproximadamente 33% dos pacientes com bronquiectasias apresentam resultados positivos para o teste de broncoprovocação induzida por metacolina ou histamina. O teste de DLCO geralmente é normal, podendo estar reduzido em doença avançada e quando há enfisema associado.<sup>(47)</sup>

O teste de caminhada de seis minutos e o teste incremental de caminhada com velocidade controlada (*incremental shuttle walk test*) podem adicionar informações funcionais à espirometria.<sup>(48,49)</sup> O primeiro



**Figura 5.** Algoritmo para o diagnóstico e a investigação etiológica das bronquiectasias. TMO: transplante de medula óssea; e Tx: transplantante.

tem a vantagem de ser extensamente validado em doenças respiratórias e requer basicamente espaço e pessoal treinado para sua realização.<sup>(50)</sup> Nesse contexto, a distância caminhada em seis minutos se correlaciona melhor com a qualidade de vida do que com testes funcionais.<sup>(51)</sup> O teste *shuttle* pode ser útil sobretudo em pacientes com função pulmonar preservada, devido ao potencial “efeito teto” do teste de caminhada de seis minutos, e foi validado para pacientes com bronquiectasias.<sup>(49,52)</sup>

Nossa recomendação:

Realizar espirometria com broncodilatador a cada 6 meses, avaliação dos volumes pulmonares (se disponível) anual e teste de caminhada de seis minutos (a critério médico).

### Aspectos microbiológicos

A identificação de micro-organismos potencialmente patogênicos (MPP) nas vias aéreas de pacientes com bronquiectasias é um achado comum que está relacionado a maior inflamação brônquica e, conseqüentemente, deterioração clínica progressiva.<sup>(53)</sup> Entende-se por colonização a presença, crescimento e multiplicação de um micro-organismo em um hospedeiro sem que haja qualquer expressão clínica ou detecção de resposta imunológica.<sup>(54)</sup> Dentro desse contexto, o termo “colonização brônquica” deve ser evitado, pois a presença de MPP em vias aéreas inferiores não é inócua, e, nessas condições, seria mais adequado o emprego do termo “infecção brônquica crônica”. Existem fortes evidências de que esses micro-organismos estão associados a declínio acelerado da função pulmonar, maior número de exacerbações, piora da qualidade de vida e maior mortalidade.<sup>(17,53,55,56)</sup>

Entende-se por MPP diversas espécies de bactérias Gram negativas e positivas, micobactérias e fungos que possuem a habilidade de causar diretamente uma agressão pulmonar. Estudos recentes com a avaliação do microbioma revelaram a existência de grande abundância e variedade de bactérias no trato respiratório inferior, sendo esse achado um dos determinantes de um adequado funcionamento do pulmão e de proteção contra infecções recorrentes. Nos pacientes com bronquiectasias, observa-se uma redução dessa variedade de bactérias com o aumento da proporção de uma espécie potencialmente patogênica à medida que aumenta a gravidade da doença. Pela perda da arquitetura brônquica e prejuízo dos mecanismos de defesa locais encontrados nesses pacientes, há um maior risco de um MPP infectar cronicamente o trato respiratório desses indivíduos. A infecção brônquica crônica pode produzir alteração do balanço da microbiota pulmonar, o que tem impacto negativo no curso clínico da doença.<sup>(57,58)</sup> A associação de MPP com o declínio acentuado da doença está bem documentada em pacientes que apresentam infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa*.<sup>(59)</sup> A presença de outras bactérias também pode acarretar uma deterioração clínica acelerada; contudo, o impacto real dessas infecções ainda está por ser totalmente determinado.<sup>(60)</sup> Por

exemplo, um estudo recente utilizando uma grande base de dados americana mostrou que a identificação de *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina parece não ser um fator de risco independente para doença grave nos pacientes com bronquiectasias.<sup>(61)</sup>

Algumas definições devem ser destacadas nesse contexto:

- Primoinfecção: quando uma primeira cultura positiva é identificada para um MPP que não foi isolado em exames periódicos prévios
- Infecção brônquica intermitente: quando resultados de cultura para um determinado MPP apresentam-se ora positivos ora negativos em amostras coletadas com intervalos de pelo menos 1 mês após uma primoinfecção
- Infecção brônquica crônica: quando duas ou mais culturas positivas para o mesmo MPP são encontradas em um período de 12 meses em amostras coletadas com intervalos de pelo menos 3 meses
- Erradicação: quando um determinado MPP deixa de ser identificado em ao menos duas amostras consecutivas coletadas com intervalo de pelo menos 1 mês num período de 6 meses

O escarro é o espécime de escolha para a realização de cultura com o intuito de se identificar MPP em pacientes com bronquiectasias. As amostras devem ser entregues imediatamente ao laboratório ou mantidas sob refrigeração sem ultrapassar 3 h de intervalo a partir da coleta.<sup>(62)</sup> Além disso, uma avaliação microscópica do escarro deve ser realizada com o intuito de assegurar a qualidade da amostra obtida e sua representatividade em relação ao trato respiratório inferior, sendo necessária a identificação de mais de 25 leucócitos e menos de 10 células epiteliais por campo em aumento de 100×. Em pacientes com dificuldade para expectorar, amostras obtidas por LBA podem ser necessárias. Nesses casos, a cultura quantitativa deve ser aplicada obrigatoriamente.<sup>(63)</sup> Diante da identificação de MPP, recomenda-se realizar testes de susceptibilidade antibiótica para o melhor direcionamento da escolha do antibiótico sistêmico a ser empregado. Entretanto, existem evidências crescentes de uma baixa correlação entre susceptibilidade in vitro e resposta clínica in vivo, sobretudo no caso de bactérias produtoras de biofilme.<sup>(64)</sup> Assim, o julgamento clínico deve guiar a definição terapêutica. É importante ressaltar que, para a escolha de um antibiótico inalatório, os testes de susceptibilidade não são apropriados. Quando se utiliza a via inalatória, os fármacos atingem altas concentrações no trato respiratório inferior e a sua eficácia clínica pode permanecer mesmo em situações de resistência bacteriana demonstrada in vitro.<sup>(65)</sup>

Nossa recomendação:

Coletar amostras do trato respiratório inferior (escarro, por exemplo) em intervalos regulares de 3-4 meses e nas exacerbações pulmonares para a realização de cultura aeróbia, assim como de cultura para fungos e micobactérias anualmente. Caso o paciente esteja em uso crônico de macrolídeos, deve-se realizar cultura para micobactérias a cada 6 meses.

### Qualidade de vida

Alguns estudos evidenciaram que pacientes com bronquiectasias têm redução na qualidade de vida, sintomas de fadiga e astenia, além de pontuações elevadas em escores de depressão e ansiedade.<sup>(66,67)</sup>

Maiores níveis de depressão relacionam-se com maior gravidade de dispneia.<sup>(68)</sup> Pacientes com infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa* têm pior qualidade de vida do que aqueles com infecção crônica por outras bactérias.<sup>(66)</sup> Além disso, a tosse crônica impacta na qualidade de vida desses pacientes e seus familiares.<sup>(69)</sup> No entanto, alguns autores demonstraram que a gravidade da doença medida pela TC não se correlaciona com o sentimento psíquico de bem-estar.<sup>(67)</sup>

### Marcadores sistêmicos

Os marcadores de inflamação, como a proteína C reativa (PCR) e o número de leucócitos totais, têm relação com a extensão de doença e com função pulmonar mais comprometida.<sup>(70)</sup> Nos pacientes estáveis, um estudo demonstrou que a maior gravidade das bronquiectasias, avaliada pelo *Bronchiectasis Severity Index* (BSI) e escore FACED, correlacionou-se com níveis mais elevados de PCR, mas não com a contagem de leucócitos totais ou a razão neutrófilos/linfócitos.<sup>(71)</sup>

A inflamação de vias aéreas tem a predominância de neutrófilos, de modo que algumas citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, e TNF- $\alpha$ , estão aumentadas, mas a IL-10 está diminuída.<sup>(72)</sup> No entanto, essas citocinas não são marcadores usados na prática clínica.

#### Nossa recomendação:

Embora a PCR pareça ser um marcador relacionado à inflamação e disponível para uso na prática clínica, não há evidências suficientes para recomendar seu uso de rotina para avaliar a gravidade da doença.

### Escore de gravidade e prognóstico

Embora exista uma clara relação de maior gravidade e mortalidade em pacientes com bronquiectasias com infecção crônica por *P. aeruginosa*,<sup>(73)</sup> outros fatores contribuem para a evolução clínica e funcional desses pacientes. Por ser uma condição de manejo complexo, associada a diversas causas e com grande heterogeneidade clínica, foram desenvolvidos escores multidimensionais para melhor se estimar sua gravidade e prognóstico. Os mais usados são o escore FACED<sup>(74)</sup> e o BSI.<sup>(59)</sup>

O escore FACED utiliza as seguintes variáveis: VEF<sub>1</sub> em % do predito, idade, colonização crônica por *P. aeruginosa*, extensão de imagem na TCAR de tórax (número de lobos afetados, sendo que a línula conta como lobo independente) e dispneia, avaliada por meio da escala mMRC.<sup>(74)</sup> O escore E-FACED incluiu exacerbação grave no último ano às demais variáveis do FACED e mostrou-se capaz de prever, além da mortalidade, o risco de exacerbação.<sup>(75)</sup> Os escores FACED e E-FACED são fáceis de usar e foram validados em pacientes no Brasil (Quadro 2).<sup>(43)</sup> Além de úteis

para prever a mortalidade por todas as causas e exacerbações, apresentaram excelente capacidade discriminativa para os diferentes graus de gravidade (de leve a grave). Tais escores também podem ser usados para auxiliar na avaliação de resposta terapêutica a intervenções adotadas.<sup>(76)</sup>

O BSI inclui, além das variáveis do FACED, índice de massa corpórea, infecção crônica por outros microorganismos, internações hospitalares e exacerbações no ano anterior. Embora o preenchimento de dados seja um pouco mais trabalhoso, há uma homepage na Internet para tanto (<http://www.bronchiectasisseverity.com/15-2/>). O BSI também apresenta boa capacidade para estimar a mortalidade futura e exacerbações.<sup>(59)</sup>

#### Nossa recomendação:

Deve-se calcular um escore de gravidade e a estimativa de prognóstico ao diagnóstico do paciente com bronquiectasias. A obtenção periódica do escore (anualmente, por exemplo) auxilia no manejo terapêutico. Até o momento atual, os escores FACED e E-FACED estão validados para a população brasileira.

### MANEJO TERAPÊUTICO DO PACIENTE ESTÁVEL

Apesar da falta de medicações aprovadas em agências regulatórias para o tratamento de pacientes com bronquiectasias, diversas drogas e estratégias mostraram benefícios na melhora tanto da qualidade de vida como de desfechos clínicos. Por se tratar de uma doença complexa e heterogênea, o tratamento deve ser individualizado considerando as diversas peculiaridades e manifestações clínicas do paciente, além do tratamento para algumas condições específicas. Entretanto, algumas recomendações são importantes para todos os pacientes com bronquiectasias, assim como intervenções direcionadas a fenótipos específicos da doença (Figura 6).

#### Tratamento das causas ou condições específicas

Algumas causas de bronquiectasias têm tratamento ou medidas terapêuticas específicas. O detalhamento desses tópicos está além do escopo do presente Consenso, e há excelentes revisões e algumas diretrizes que podem ser de utilidade para o aprofundamento do leitor (Quadro 3).<sup>(16,29,77-84)</sup>

#### Infecção crônica das vias aéreas

##### Primoinfecção

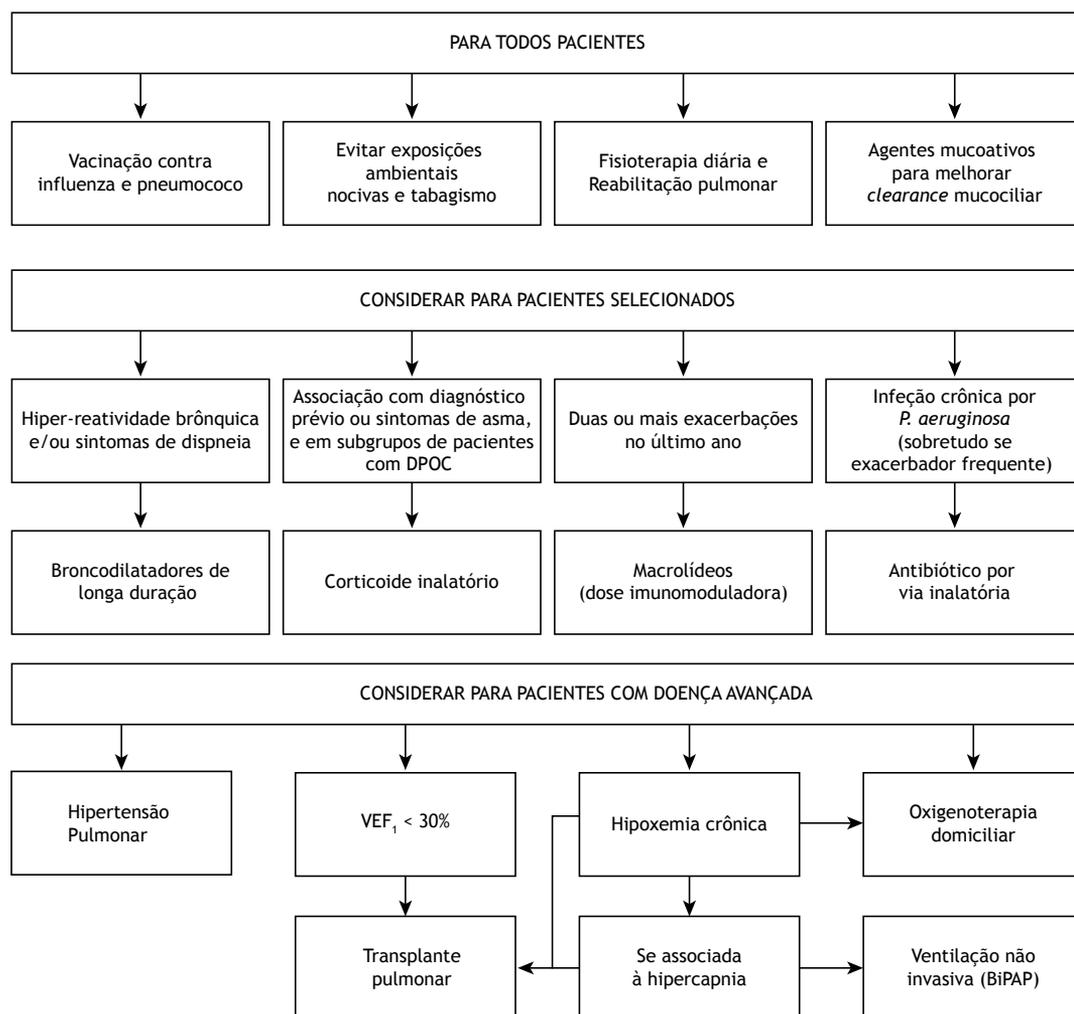
Existe um consenso entre os especialistas sobre a necessidade de se tentar a erradicação nos casos de primoinfecção por *P. aeruginosa*.<sup>(15,85)</sup> Diferentemente da fibrose cística, na qual protocolos de erradicação para *P. aeruginosa* já foram adequadamente estabelecidos em diversos ensaios clínicos,<sup>(86)</sup> há escassez de evidências para indivíduos com bronquiectasias não fibrocísticas. No contexto da fibrose cística, os protocolos de

**Quadro 2.** Escore E-FACED: acrônimo de **Ex**acerbação, **VEF**<sub>1</sub>, idade (do inglês **Age**), **Colonização** crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, **Extensão** dos achados tomográficos e **D**ispneia.

Variáveis	Valores	Pontos
Exacerbação	Não	Zero
	Sim	2
VEF <sub>1</sub> , % predito	≥ 50%	Zero
	< 50%	2
Idade	< 70 anos	Zero
	≥ 70 anos	2
Colonização crônica por <i>P. aeruginosa</i>	Não	Zero
	Sim	1
Extensão na TC: número de lobos afetados	1-2 lobos	Zero
	> 2 lobos	1
Dispneia, escala mMRC	0-II	Zero
	III-IV	1
		TOTAL: 0-9 pontos

Gravidade: 0-3 pontos: leve; 4-6 pontos: moderada; e 7-9 pontos: grave.

mMRC: escala *modified Medical Research Council*.



**Figura 6.** Algoritmo para o manejo terapêutico do paciente estável com bronquiectasia. BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis).

erradicação de *P. aeruginosa* têm sido simplificados a esquemas isolados de antibióticos inalatórios de apenas

28 dias, mantendo-se a mesma taxa de eficácia.<sup>(87)</sup> Entretanto, a maior parte dessas intervenções ocorre

**Quadro 3.** Causas de bronquiectasias com tratamento específico.

Condições ou causas	Medidas terapêuticas específicas
Aspergilose broncopulmonar alérgica	Corticoide sistêmico, antifúngicos
Discinesia ciliar	Monitorização auditiva, avaliação cardíaca (malformações), orientações para dificuldade de concepção, técnicas de <i>clearance</i> mucociliar
Doenças associadas (asma, DPOC, doenças do colágeno, doença inflamatória intestinal, etc.)	Tratamento da doença subjacente
Deficiência de alfa-1 antitripsina	Evitar exposição ao tabaco; considerar reposição em situações específicas
Fibrose cística	Alfa dornase; considerar moduladores CFTR (quando disponíveis e na situação apropriada)
Imunodeficiências	Reposição periódica de imunoglobulinas (i.v. ou s.c.)
Micobacteriose não tuberculosa	Tratamento conforme a espécie e de acordo com recomendações nacionais e internacionais
Obstrução brônquica	Desobstrução via broncoscópica ou tratamento cirúrgico
Refluxo gastroesofágico	Inibidor de secreção ácida gástrica; considerar cirurgia

CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (regulador da condutância transmembrana na fibrose cística).

na faixa etária pediátrica, em pacientes com arquitetura pulmonar ainda preservada. Ao contrário, pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas comumente apresentam acometimento pulmonar extenso e difuso no momento do reconhecimento da primoinfecção por *P. aeruginosa*. Sugerimos um esquema combinado de antibiótico sistêmico (14-21 dias) associado a um antibiótico inalatório por um tempo maior que 3 meses.<sup>(15,85,88)</sup> Caso o paciente apresente cepa de *P. aeruginosa* sensível a quinolona, sugere-se iniciar tratamento com ciprofloxacino por via oral, mas esquemas endovenosos podem ser usados, por exemplo, a associação de um beta-lactâmico com ação antipseudomonas e um aminoglicosídeo. No caso de indisponibilidade de antibióticos inalatórios, o tratamento deve ser feito apenas com antibióticos sistêmicos. Recomenda-se a realização de cultura de escarro de controle no período de 2-4 semanas após o término do tratamento. Caso o paciente mantenha a cultura positiva, novo protocolo pode ser tentado até que sejam alcançadas três tentativas de erradicação. A partir daí, o paciente deve ser considerado como portador de infecção brônquica crônica. Apesar de a taxa de erradicação ser mais baixa em pacientes nos quais a presença de cepa mucoide de *P. aeruginosa* tenha sido detectada, esse fato não deve ser um critério para privar o paciente da tentativa de erradicação.<sup>(89)</sup> O Quadro 4 apresenta os principais esquemas terapêuticos recomendados para o tratamento da primoinfecção por *P. aeruginosa*.

Em relação a outros MPP, apesar do seu potencial efeito deletério na evolução clínica dos pacientes com bronquiectasias, não há evidências suficientes que justifiquem a introdução de um protocolo de erradicação nesse contexto. Entretanto, em casos selecionados, caracterizados por declínio funcional progressivo e/ou exacerbação grave relacionados à primeira identificação de um MPP, como *S. aureus* resistente a metilicina, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* ou *Stenotrophomonas maltophilia*, uma tentativa de erradicação deve ser instituída.

#### Nossa recomendação:

Na primeira identificação de *P. aeruginosa* no escarro de um paciente, esse deve ser tratado com um antibiótico sistêmico com ação antipseudomonas associado a um antibiótico inalatório. Recomenda-se a realização de cultura de escarro de controle no período de 2-4 semanas após o término do tratamento.

#### Infecção brônquica crônica

Em pacientes com bronquiectasias e infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa*, o uso de antibiótico está associado à redução da densidade bacteriana no escarro, melhora de sintomas e de qualidade de vida, assim como potencial efeito na redução do número de exacerbações pulmonares.<sup>(90)</sup> Diversas classes de antibióticos e formulações testadas demonstraram benefícios clínicos, sobretudo naqueles pacientes com perfil exacerbador.<sup>(91)</sup> Entretanto, ensaios clínicos randomizados recentes apresentaram resultados contraditórios quanto à eficácia da via inalatória.<sup>(92-94)</sup>

No Brasil, a tobramicina e o colistimetato estão aprovados para tratamento da fibrose cística pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e são comercializados no país; outras classes de antibióticos para uso inalatório, como aztreonam e ciprofloxacino (tanto na formulação em pó como nebulizador em lipossomos) não estão disponíveis. O Quadro 5 mostra as drogas e regimes recomendados para o tratamento da infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa* disponíveis no Brasil. Essas medicações estão aprovadas e são comercializadas no país. Apesar de disponíveis no país, devido ao preço elevado essas medicações são geralmente utilizadas por meio de protocolos públicos de dispensação de medicações de alto custo, protocolos esses existentes apenas para pacientes com bronquiectasias associadas à fibrose cística. Não há evidências de superioridade entre as opções disponíveis.

Em relação à gentamicina inalatória, vale ressaltar que o principal ensaio clínico que a testou por essa via

**Quadro 4.** Principais esquemas terapêuticos recomendados para tratamento da primoinfecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com bronquiectasias.

Esquemas terapêuticos	Dose	Frequência
<b>Antibiótico oral + antibiótico inalatório</b>		
Oral:		
Ciprofloxacino	500-750 mg <sup>a</sup>	12/12 h por 14-21 dias
+		
Inalatório:		
Gentamicina ou	80 mg	12/12 h por 3 meses
Tobramicina nebulizada ou	300 mg	12/12 h por 3 meses
Colistimetato**	1.000.000 UI	12/12 h por 3 meses
<b>Antibiótico i.v. (beta-lactâmico antipseudomonas + aminoglicosídeo) + antibiótico inalatório</b>		
Endovenoso:		
Ceftazidima ou	2 g	8/8 h (14 dias)
Cefepime ou	2 g	8/8 h (14 dias)
Piperacilina + Tazobactam ou	4,5 g	6/6 h ou 8/8 h (14 dias)
Meropenem	2 g	8/8 h (14 dias)
+		
Endovenoso:		
Amicacina ou	20-30 mg/kg/dia (máx 1,5 g/dia)	24/24 h (14 dias)
Gentamicina ou	3-5 mg/kg/dia (máx 160 mg/dia)	24/24 h (14 dias)
Tobramicina	10 mg/kg/dia (máx 660 mg/dia)	24/24 h (14 dias)
+		
Inalatório:		
Gentamicina ou	80 mg	12/12 h (3 meses)
Tobramicina nebulizada ou	300 mg	12/12 h (3 meses)
Colistimetato <sup>b</sup>	1.000.000 UI	12/12 h (3 meses)

Máx: máximo. <sup>a</sup>A dose de 750 mg v.o. de 12/12 h está indicada para pacientes com peso maior que 50 kg. <sup>b</sup>Caso não haja disponibilidade de antibióticos inalatórios, deve-se considerar o tratamento da primoinfecção somente com antibióticos sistêmicos.

**Quadro 5.** Antibióticos inalatórios disponíveis no Brasil<sup>a</sup> e recomendados para o tratamento da infecção crônica brônquica por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com bronquiectasias.

Antibiótico e formulação	Dose	Frequência
Colistimetato nebulizado	1.000.000 UI	12/12 h continuamente
Gentamicina <sup>b</sup>	80 mg	12/12 h continuamente (ou em ciclos alternados de 28 dias)
Tobramicina em pó seco	112 mg	12/12 h em ciclos alternados de 28 dias
Tobramicina nebulizada	300 mg	12/12 h em ciclos alternados de 28 dias

<sup>a</sup>Ver detalhes no texto sobre acesso aos antibióticos inalatórios. <sup>b</sup>Alguns centros utilizam a apresentação endovenosa diluída em soro fisiológico 0,9% para nebulização; deve-se ter especial cautela pelo risco de mais efeitos colaterais e broncoespasmo.

(comparada com placebo) o fez em uso contínuo.<sup>(95)</sup> O uso em meses alternados é baseado na experiência com o uso de antibióticos inalatórios na fibrose cística e se justifica por reduzir o aparecimento de cepas resistentes.

O broncoespasmo é um efeito adverso frequente que pode ser minimizado com o uso de broncodilatador previamente à inalação do antibiótico. A hemoptise como efeito adverso não é infrequente. Sempre que possível, as formulações desenvolvidas e testadas para uso inalatório devem ser preferidas às formulações endovenosas pelo menor risco de eventos adversos.

Em pacientes com infecção crônica por outros MPP diferentes de *P. aeruginosa*, a falta de evidências não nos permite recomendar o uso da terapia antibiótica inalatória. O uso crônico de antibiótico sistêmico (oral ou em ciclos programados por via endovenosa) não deve ser recomendado como rotina em pacientes com bronquiectasias por falta de evidências e por

riscos associados à exposição persistente a esses medicamentos. Entretanto, casos selecionados que permaneçam com um grande número de exacerbações e deterioração da qualidade de vida, a despeito do tratamento otimizado, podem se beneficiar dessa estratégia.<sup>(96)</sup>

**Nossa recomendação:**

Pacientes com bronquiectasias e infecção brônquica crônica por *P. aeruginosa* e exacerbações podem se beneficiar e devem ser tratados com o uso prolongado de antibióticos por via inalatória. A escolha dependerá da disponibilidade e do acesso a medicação.

**Inflamação crônica**

**Macrolídeos**

Macrolídeos são a única classe de moléculas com propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, embora esses efeitos imunomoduladores ainda não

sejam inteiramente compreendidos. Três grandes ensaios clínicos randomizados com o uso prolongado de macrolídeos (azitromicina ou eritromicina) mostraram uma redução na frequência de exacerbações em adultos com bronquiectasias que apresentassem de uma a três exacerbações no ano anterior: um envolvendo 141 pacientes em uso de azitromicina ou placebo por 6 meses,<sup>(97)</sup> um com 83 pacientes tratados com azitromicina ou placebo por 12 meses<sup>(98)</sup> e um com 117 pacientes tratados com eritromicina ou placebo durante 12 meses.<sup>(99)</sup> Uma meta-análise com nove estudos (530 pacientes) demonstrou que o uso de macrolídeo melhorou a qualidade de vida, reduziu o número de pacientes com exacerbações e reduziu o número de exacerbações por paciente.<sup>(100)</sup> Uma revisão recente apontou que as evidências para a redução da frequência de exacerbações e melhora da qualidade de vida são derivadas de estudos com azitromicina, em vez de outros macrolídeos, predominantemente entre adultos.<sup>(101)</sup>

Entre os macrolídeos, a azitromicina tem a maior meia-vida com menor efluxo celular, o que significa que ela alcança maior nível intracelular em administração prolongada. As doses de azitromicina utilizadas nos ensaios clínicos ou na prática clínica são de 500 mg/dia ou 250 mg/dia tomadas três vezes por semana, ou ainda 250 mg diariamente.

O efeito adverso mais comum com os macrolídeos é a diarreia, embora a interrupção do tratamento devido a essa seja rara.<sup>(100,102-105)</sup> Com o uso prolongado há também a possibilidade de aumento de resistência de estreptococos comensais da orofaringe<sup>(98,99)</sup> e do surgimento de micobactérias não tuberculosas.<sup>(15,106)</sup>

Quando da indicação dos macrolídeos, deve-se pesar o potencial risco de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Entre os macrolídeos, a azitromicina possui o menor risco de aumento do intervalo QT, enquanto a eritromicina, o maior.<sup>(107)</sup> Os riscos cardíacos com os macrolídeos são maiores nos primeiros 5 dias de uso.<sup>(108)</sup> Uma meta-análise com pacientes com bronquiectasias (comparando macrolídeos a placebo ou sob cuidados médicos comuns) não encontrou um maior risco de eventos adversos cardíacos com o uso de macrolídeos,<sup>(100)</sup> mas os dados são limitados e não permitem excluir um risco cardíaco nesses pacientes.<sup>(101)</sup> É importante que antes da introdução do medicamento seja realizado um eletrocardiograma, bem como verificado o histórico do paciente para fatores de riscos cardíacos e uso de drogas com potencial arritmogênico.

As diretrizes da *European Respiratory Society*<sup>(15)</sup> de 2017 sugerem o uso dos macrolídeos como terapia de primeira linha para pacientes sem evidências de infecção por *P. aeruginosa* com o objetivo de reduzir as exacerbações. Para indivíduos infectados por esse patógeno, recomenda-se o uso de macrolídeos como terapia de segunda linha, sendo os antibióticos inalatórios a primeira opção.<sup>(15)</sup>

#### Nossa recomendação:

Usar macrolídeos como terapia continuada pelo prazo mínimo de 6-12 meses para pacientes com bronquiectasias e pelo menos duas exacerbações por ano. Preferir o uso de azitromicina. Pode-se considerar seu uso, embora não haja evidências, para pacientes com menos de duas exacerbações ao ano, mas com histórico de exacerbação grave, imunodeficiência primária ou secundária, aqueles cujas exacerbações têm impacto significativo na qualidade de vida e aqueles com bronquiectasias mais graves. Deve-se excluir a infecção ativa por micobactérias não tuberculosas.

#### Corticoide inalatório

Pacientes com bronquiectasias apresentam inflamação das vias aéreas e, muitas vezes, sintomas semelhantes aos de asma ou DPOC. Uma revisão recente encontrou apenas sete estudos randomizados e controlados por placebo sobre o uso de corticoide inalatório em bronquiectasias. Todos os estudos foram em adultos com doença estável, apenas um deles com mais de 6 meses de duração, e não houve evidências suficientes para a indicação do uso rotineiro de corticoide inalatório. Não há estudos em fase de exacerbação da doença ou em crianças, e os dados sobre efeitos colaterais indesejados são insuficientes.<sup>(109)</sup>

Segundo as diretrizes já citadas,<sup>(15)</sup> os corticoides inalatórios não têm um papel no manejo rotineiro das bronquiectasias. É recomendado o tratamento rotineiro com esses apenas quando houver associação com asma ou no subgrupo de pacientes com DPOC e indicação para o uso de corticoides inalatórios.<sup>(15)</sup>

#### Nossa recomendação:

Não há evidências suficientes para a indicação do uso rotineiro de corticoides inalatórios em adultos com bronquiectasias. A terapêutica pode se justificar em alguns subgrupos de adultos quando houver asma ou DPOC associadas.

#### Obstrução ao fluxo aéreo

##### Broncodilatadores

A maioria dos pacientes com bronquiectasias apresenta obstrução ao fluxo aéreo,<sup>(110)</sup> mas outros padrões espirométricos (redução de CVF, padrões mistos ou função pulmonar preservada) também podem ser observados.<sup>(15)</sup> Existem poucos estudos controlados para avaliar a terapia com broncodilatadores em bronquiectasias. Não há evidências para o seu uso rotineiro em pacientes sem dispneia ou sintomas respiratórios, pois não há estudos randomizados e controlados investigando a efetividade do uso de  $\beta_2$ -agonistas de curta<sup>(111)</sup> ou longa duração.<sup>(112)</sup> Há evidências limitadas e indiretas para o benefício do tratamento de longo prazo com broncodilatadores extraídos de um estudo que comparou altas doses de corticoide inalatório com doses médias da combinação de  $\beta_2$ -agonistas de longa duração com corticoide inalatório.<sup>(113)</sup> Naquele estudo, houve vantagens para

a combinação, observando-se diminuição da dispneia, melhor controle da tosse, melhor qualidade de vida e redução do uso de medicação de resgate ( $\beta_2$ -agonistas). Porém, não foram demonstradas melhora na função pulmonar, tipos de patógenos isolados ou aumento de efeitos adversos.<sup>(113)</sup>

Sobre os anticolinérgicos, não há estudos recentes e nenhum dos poucos existentes apresentou critérios para sua inclusão em revisões sistemáticas, de modo que não há evidências para a recomendação de seu uso rotineiro. As drogas mais antigas tendem a ressecar as secreções e reduzir o transporte mucociliar, com potencial efeito deletério.<sup>(114)</sup>

Diretrizes para bronquiectasias recomendam o uso de broncodilatadores de longa duração apenas nas condições em que há associação com asma ou DPOC.<sup>(15,47)</sup> uma vez que não há evidências além das existentes para essas condições.<sup>(112,114)</sup> As diretrizes espanholas,<sup>(85)</sup> bem como as da *European Respiratory Society*,<sup>(15)</sup> sugerem o uso de broncodilatadores de longa duração em pacientes sintomáticos e com obstrução ao fluxo aéreo, sendo que essas últimas<sup>(15)</sup> sugerem a descontinuação do tratamento caso não haja redução dos sintomas, enquanto as primeiras<sup>(85)</sup> recomendam ainda o uso de broncodilatadores de curta duração antes de fisioterapia respiratória, uso de soluções hipertônicas inalatórias e/ou de antibióticos inalatórios.

**Nossa recomendação:**

Não há evidências suficientes para se recomendar o uso rotineiro de broncodilatadores em pacientes com bronquiectasias sem dispneia. Broncodilatadores de longa duração podem ser recomendados quando ocorrer a associação de bronquiectasias com asma ou DPOC. Devido ao potencial risco de broncoespasmo com o uso inalatório de drogas mucoativas e antibióticos, sugere-se o uso de broncodilatadores antes da utilização dessas drogas.

**Clearance das vias aéreas**

Nas bronquiectasias, as alterações no *clearance* mucociliar contribuem para a retenção de secreção e formação de tampões mucosos nas vias aéreas; uma variedade de técnicas foi desenvolvida de forma a otimizar a sua remoção.<sup>(115)</sup>

**Fisioterapia respiratória**

A despeito da falta de evidências consistentes,<sup>(116,117)</sup> as técnicas de *clearance* de vias aéreas se constituem no tratamento padrão de pessoas com bronquiectasias.<sup>(47,118)</sup> Dentre as técnicas realizadas de forma independente, recomendam-se ciclo ativo da respiração, exercícios de expansão torácica, técnicas de expiração forçada e drenagem autogênica. Essas técnicas podem ser assistidas por drenagem postural e por drenagem postural modificada (posição de drenagem sem cabeceira baixa). Também, existem técnicas que são dependentes de dispositivos: pressão expiratória positiva e pressão expiratória oscilatória intratorácica — dispositivos *Flutter*® (Scandipharm, Birmingham, AL, EUA) e *acapella*® (Smiths Medical, Dublin, OH,

EUA) e/ou extratorácica — oscilação por colete na parede torácica com alta frequência (*high-frequency airway clearance*).<sup>(47,115,117,119)</sup> Durante uma exacerbação infecciosa ou quando o paciente está muito fatigado, técnicas manuais podem ser oferecidas como parte do regime de técnicas de *clearance* de vias aéreas.<sup>(47)</sup>

O uso da respiração com pressão positiva intermitente (*intermittent positive pressure breathing*) carece de evidências diretas, mas tem sido utilizada como adjuvante para reduzir o trabalho respiratório, aumentar o volume de ar corrente e mobilizar secreções, sendo utilizada para o suporte de pacientes graves com dificuldade no *clearance* das vias aéreas.<sup>(47,115)</sup> A escolha da técnica deve levar em consideração a preferência do paciente, sua adesão, impactos na vida diária e presença de comorbidades.<sup>(85)</sup>

**Nossa recomendação:**

Técnicas fisioterapêuticas para melhorar o *clearance* mucociliar devem ser realizadas e ensinadas para todos os pacientes com bronquiectasias com produção crônica de secreção e/ou sinais (tomográficos) de tampões mucosos.

**Exercício físico/reabilitação pulmonar**

Em uma revisão sistemática<sup>(120)</sup> sobre reabilitação ou treinamento com exercício em pacientes com bronquiectasias foram incluídos quatro ensaios com 164 participantes. Foi evidenciada melhora na distância percorrida no teste *shuttle* e nos escores de qualidade de vida imediatamente após a intervenção, mas esses benefícios não se sustentaram após 6 meses. Não houve efeito sobre a qualidade de vida relacionada à tosse ou aos sintomas. A frequência de exacerbação em 12 meses foi reduzida com o treinamento com exercício, mas a reabilitação pulmonar iniciada durante a exacerbação não teve impactos na exacerbação ou mortalidade. Os autores concluíram que o programa de reabilitação pulmonar e treinamento com exercício produzem melhora na capacidade de exercício no curto prazo.

Um estudo com uso de reabilitação pulmonar (8 semanas de treinamento supervisionado e revisão das técnicas fisioterapêuticas) reduziu a frequência das exacerbações no seguimento de 12 meses e estendeu o tempo para a ocorrência da primeira exacerbação.<sup>(121)</sup>

As diretrizes europeia<sup>(15)</sup> e espanhola<sup>(85)</sup> recomendam que pacientes que apresentem alguma limitação aos esforços (escala mMRC > 1) devam ser estimulados a fazer exercícios físicos regulares e participar de programas de reabilitação pulmonar.

**Nossa recomendação:**

Encaminhar pacientes com bronquiectasias com limitação aos esforços para a prática de exercício regular e participação em programas de reabilitação pulmonar, se disponíveis.

**Agentes osmóticos**

Infecção e inflamação reduzem a altura do líquido de superfície das vias aéreas, prejudicando o *clearance*

mucociliar. Há dois agentes hiperosmolares que são mucoativos: solução salina hipertônica e manitol. Entretanto, mesmo a solução salina 0,9% pode ter propriedades mucoativas. Evidências sugerem que a solução salina hipertônica 6-7% altera a reologia do escarro, possibilitando melhor *clearance* pelos cílios.<sup>(122)</sup>

Uma revisão sistemática<sup>(123)</sup> identificou dois trabalhos que mostraram benefícios com o uso da solução salina hipertônica. A inalação com solução salina hipertônica (7%) utilizada como adjuvante da fisioterapia por 4 semanas foi mais efetiva em provocar expectoração que a solução isotônica.<sup>(124)</sup> Em outro estudo, a solução salina hipertônica comparada à solução salina 0,9% melhorou a qualidade de vida e a função pulmonar, assim como reduziu as visitas à emergência.<sup>(125)</sup> Entretanto, um estudo de 12 meses comparando o uso de solução hipertônica e solução salina 0,9% evidenciou que não houve diferenças nas taxas de exacerbação, nos escores de qualidade de vida, no VEF<sub>1</sub> ou na redução na colonização bacteriana nas culturas de escarro.<sup>(126)</sup> Embora não haja apresentação industrializada de solução salina hipertônica (6% ou 7%) sendo comercializada no país, a solução pode ser facilmente preparada em farmácias de manipulação.

Uma revisão sistemática<sup>(123)</sup> identificou cinco estudos sobre o uso de manitol em adultos, evidenciando benefícios no *clearance* do muco e nas propriedades da expectoração. Entretanto, são estudos com amostras muito pequenas. Em um estudo com 461 pacientes, o manitol inalatório (400 mg) foi testado por 12 meses em pacientes com bronquiectasias. No período estudado, não houve redução na taxa de exacerbações; porém, houve melhora na qualidade de vida e no tempo até a primeira exacerbação.<sup>(127)</sup>

#### Nossa recomendação:

O uso de solução salina hipertônica (6-7%) deve ser considerado em pacientes com bronquiectasias que persistam com secreções apesar de outras medidas. A primeira administração deve ser supervisionada para avaliar efeitos adversos (broncoespasmo), que podem ser evitados ou minimizados com a administração prévia de broncodilatador de curta duração.

### Mucolíticos

Não existem evidências que fundamentem o uso da N-acetilcisteína ou da guaiafenesina nas bronquiectasias.<sup>(122,123)</sup> Agentes mucocinéticos como os beta-agonistas têm o potencial de melhorar o *clearance* mucociliar.<sup>(128)</sup> As diretrizes europeias<sup>(15)</sup> recomendam tentar o uso de mucolíticos por 3 meses para pacientes com dificuldade de expectorar e baixa qualidade de vida devido a isso.

Apenas dois estudos randomizados analisaram o uso da dornase alfa.<sup>(68,129)</sup> O primeiro<sup>(129)</sup> não identificou alterações significativas na espirometria, qualidade de vida, grau de dispneia ou transportabilidade do muco. O segundo<sup>(68)</sup> evidenciou que as taxas de exacerbação pulmonar e a queda do VEF<sub>1</sub> foram significativamente maiores no grupo tratado com dornase alfa.

#### Nossa recomendação:

Não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de mucolíticos em pacientes com bronquiectasias. O uso de dornase alfa está contraindicado para pacientes adultos com bronquiectasias não relacionadas com fibrose cística.

### Vacinas

Pacientes com bronquiectasias apresentam risco aumentado para pneumonia e elevado número de exacerbações de etiologia viral.<sup>(130)</sup> A gripe causada pelo vírus Influenza A e B aumenta a morbidade e mortalidade de portadores de doenças crônicas, além de predispor-los ao surgimento de pneumonia bacteriana secundária.<sup>(131)</sup> Um estudo prospectivo e observacional avaliou 3.495 pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) entre 2000 e 2011.<sup>(132)</sup> Pacientes com bronquiectasias não fibrose cística e PAC correspondiam a 2% e apresentaram características e resultados clínicos semelhantes aos demais. Mesmo com o elevado achado de *P. aeruginosa* como agente etiológico da PAC, o *Streptococcus pneumoniae* foi o agente mais frequentemente isolado (44,4% vs. 42,7%; p = 0,821). Esse achado motivou os autores à recomendação de vacinação anti-influenza e antipneumocócica para pacientes com bronquiectasias.<sup>(132)</sup>

Existem dois tipos de vacinas anti-influenza regulamentadas e disponíveis para uso no Brasil, a trivalente e a tetravalente,<sup>(133)</sup> e todos os pacientes com doenças respiratórias crônicas devem ser vacinados anualmente, respeitando-se as contraindicações.<sup>(134)</sup>

Quanto às vacinas antipneumocócicas, a Sociedade Brasileira de Imunização e a SBPT recomendam, para portadores de doenças pulmonares crônicas, a seguinte sequência: vacina pneumocócica conjugada 13 valente (VPC13), que tem maior efeito imunogênico e, após 1 ano, vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (VPPS23); a VPPS23 pode ser reforçada com uma segunda dose 5 anos após a primeira dose. No caso de o indivíduo já ter sido vacinado com VPPS23, é conveniente aguardar 1 ano para proceder à vacinação com VPC13.<sup>(134)</sup>

#### Nossa recomendação:

Os pacientes com bronquiectasias devem receber vacina anti-influenza anualmente e vacinas antipneumocócicas VPC13 e VPPS23 conforme o esquema sequencial recomendado pela Sociedade Brasileira de Imunização e SBPT.

### Tratamento da insuficiência respiratória crônica

#### Oxigenoterapia domiciliar e ventilação não invasiva

Índices de PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg são indicativos de gravidade da doença bronquiectásica e eventual necessidade de oxigenoterapia domiciliar prolongada (18-24 h por dia). A oxigenoterapia pode retardar a instalação de *cor pulmonale*, um dos fatores relacionados a morbidade e mortalidade nesse grupo específico de pacientes, além da própria hipoxemia e hipercapnia.<sup>(135)</sup>

As indicações devem seguir aquelas para doenças crônicas das vias aéreas, ou seja,  $PaO_2 < 55$  mmHg ou  $SpO_2 < 88\%$  em ar ambiente ou  $PaO_2$  entre 56-59 mmHg associada a *cor pulmonale* e/ou hematócrito  $> 55\%$ .<sup>(136)</sup>

A ventilação mecânica não invasiva pode ser indicada na insuficiência respiratória crônica com hipercapnia, como tratamento adjuvante à reabilitação cardiopulmonar e à fisioterapia respiratória, além de ser indicada como uma terapia de suporte quando da espera de transplante pulmonar. Deve ser ressaltado que seu uso deve ser realizado com cautela ou até mesmo contraindicado quando houver excesso de secreção broncopulmonar, ficando então sua indicação principalmente para fases clinicamente estáveis do ponto de vista secretor. Dentre as possibilidades de ventilação mecânica não invasiva, a modalidade mais conveniente é a *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis).<sup>(15,85)</sup>

**Nossa recomendação:**

Em pacientes com hipoxemia crônica apesar da otimização do tratamento clínico, a oxigenoterapia domiciliar prolongada está indicada. Em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência respiratória crônica hiperápica, deve ser utilizada ventilação mecânica não invasiva na modalidade BiPAP como adjuvante a reabilitação e fisioterapia.

**Transplante pulmonar**

O transplante pulmonar está indicado para indivíduos adultos com doença pulmonar crônica terminal ou evidência de progressão da doença, com risco maior que 50% de mortalidade em 2 anos, apesar de tratamento pleno e otimizado, respeitadas as contraindicações absolutas.<sup>(85,137)</sup> Não há recomendações específicas que definam o momento de encaminhar o paciente com bronquiectasia não fibrocística para o transplante pulmonar, de modo que as recomendações se baseiam naquelas propostas para outras doenças pulmonares crônicas e para bronquiectasias associadas à fibrose cística.<sup>(137,138)</sup>

O transplante pulmonar deve ser considerado para indivíduos com bronquiectasias difusas que apresentem declínio progressivo da função pulmonar a despeito do tratamento clínico pleno.<sup>(139,140)</sup> O avanço da doença de base com grave prejuízo da função pulmonar ( $VEF_1 < 30\%$  do previsto); presença de hipoxemia (com necessidade de oxigenoterapia domiciliar) e hipercapnia; necessidade de ventilação não invasiva; exacerbações graves e hospitalizações frequentes; e desenvolvimento de hipertensão pulmonar são sinais de que o paciente deva ser encaminhado para transplante pulmonar.<sup>(85,139,141)</sup>

Em três séries de pacientes transplantados, a sobrevida em 1, 5 e 10 anos, respectivamente, variou de 68-85%,<sup>(142-144)</sup> 61-73%<sup>(142-144)</sup> e 48%.<sup>(143)</sup> Nesses estudos, os transplantes foram mais frequentemente bilaterais (sequenciais) do que unilaterais. Por se tratar de doença supurativa a indicação é que seja sempre realizado o transplante bilateral.

**Nossa recomendação:**

Deve-se considerar a indicação de transplante pulmonar para pacientes com  $VEF_1 < 30\%$  do previsto ou para aqueles com valores maiores de  $VEF_1$  mas com declínio acelerado da função pulmonar. Alguns fatores, quando presentes, devem alertar para a possibilidade de encaminhamento precoce do paciente para a avaliação de transplante pulmonar: exacerbações graves e frequentes, com internações em UTI; pneumotórax ou hemoptise recorrentes ou refratários ao tratamento; insuficiência respiratória crônica; e hipercapnia ou hipertensão pulmonar.

**Tratamento cirúrgico**

A cirurgia de ressecção é um tratamento potencialmente curativo para pacientes com doença localizada e quadro refratário ao tratamento clínico. O tratamento cirúrgico com intenção paliativa (doença difusa) deve ser reservado somente para casos de hemoptise grave com embolização ineficaz ou na presença de áreas abscedadas que não foram responsivas ao tratamento com antimicrobianos e medidas associadas.<sup>(15,145)</sup>

A lobectomia por toracoscopia em doenças inflamatórias crônicas do pulmão pode ser realizada com segurança, além de apresentar um baixo índice de conversão para toracotomia.<sup>(146,147)</sup> A cirurgia realizada por videotoracoscopia reduz o tempo de permanência hospitalar e tem menor índice de complicações, principalmente no que diz respeito ao sangramento, quando comparada com a toracotomia.<sup>(148)</sup>

Em um grupo específico de pacientes com doença focal e sem resposta ao tratamento clínico, a ressecção se associou com melhora significativa dos sintomas e risco de mortalidade e morbidade aceitável.<sup>(149)</sup> Uma meta-análise revelou uma taxa de mortalidade da ordem de 1,5% e melhora da sintomatologia em 66,5%.<sup>(145)</sup> A melhora da qualidade de vida após 1 ano de seguimento foi excelente em 73,3% dos pacientes em um estudo, mostrando-se inalterada em somente 8,3% deles.<sup>(150)</sup> Um grupo de autores também demonstrou melhora na qualidade de vida e capacidade de exercício preservada em pacientes selecionados submetidos à cirurgia.<sup>(151)</sup> A presença de bronquiectasias residuais, infecção por micobactérias não tuberculosas ou imunossupressão podem configurar fatores de risco para a baixa resposta clínica após a cirurgia. A doença de base também é um fator determinante para a decisão terapêutica.<sup>(145,152)</sup>

**Nossa recomendação:**

O tratamento cirúrgico deve ser reservado para indivíduos com doença bronquiectásica localizada e refratária ao tratamento clínico, e o procedimento preferencial é a videotoracoscopia.

**MANEJO TERAPÊUTICO DAS EXACERBAÇÕES**

**Definição e papel das exacerbações**

Exacerbação é caracterizada pela piora de três ou mais dos seguintes sintomas, por pelo menos 48 h:

1) tosse; 2) volume ou viscosidade do escarro; 3) purulência de escarro; 4) dispneia ou intolerância ao exercício; 5) fadiga; e 6) hemoptise.<sup>(153)</sup>

A radiografia de tórax pode apresentar preenchimento de secreção nas bronquiectasias pré-existentes, sem sinais de consolidações. O diagnóstico é clínico, e exames complementares podem ser usados para diagnósticos diferenciais, como pneumonia, pneumotórax, tromboembolismo pulmonar, cardiopatias, dentre outros.

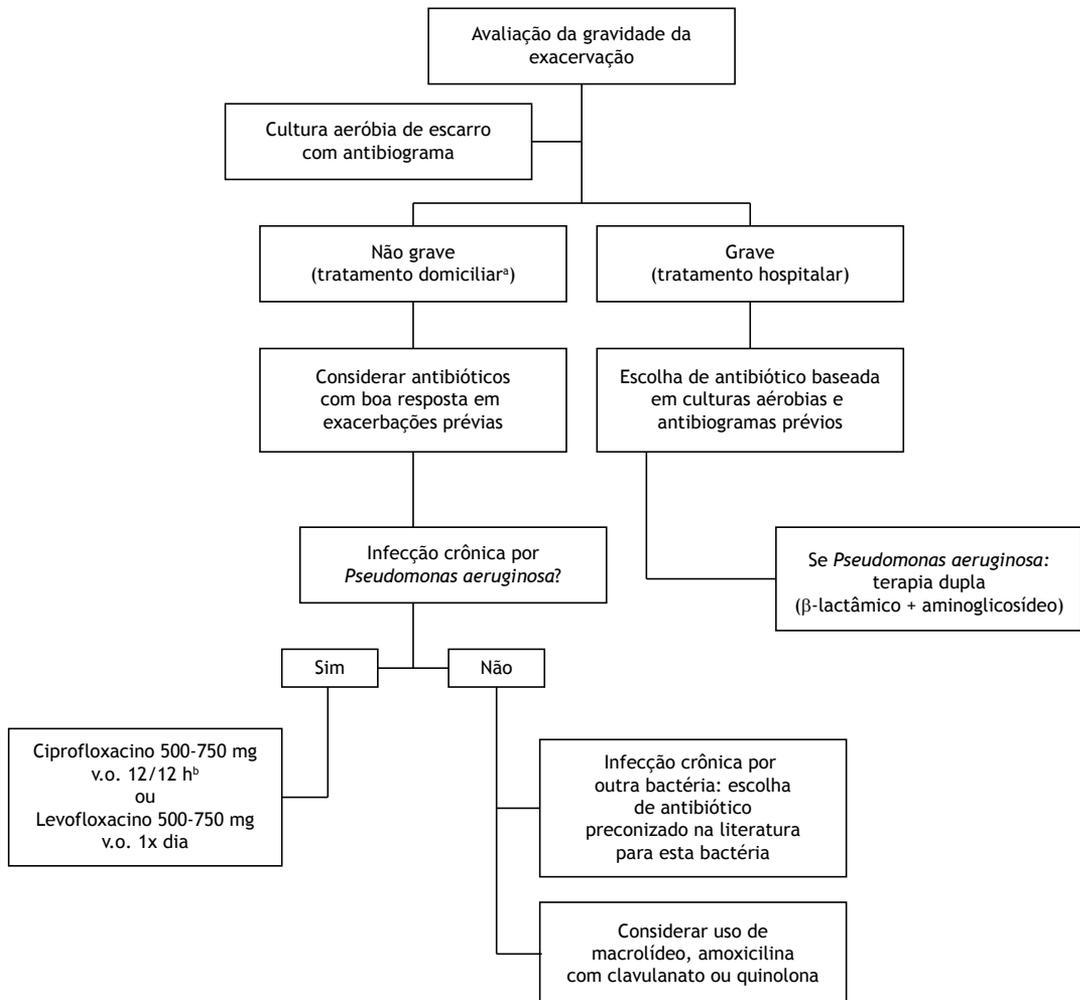
As causas das exacerbações ainda não são completamente compreendidas, mas entende-se que exista uma relação entre infecção brônquica crônica bacteriana e inflamação. Infecções virais ou novas bactérias podem ser gatilhos para um desequilíbrio dessa relação.<sup>(10,154)</sup>

Além de ter grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, exacerbações elevam os custos em saúde. Outra consequência importante é a maior mortalidade, uma vez que pacientes com mais de três exacerbações ou alguma internação nos últimos 12 meses apresentam aumento na mortalidade.<sup>(155,156)</sup>

### Gravidade das exacerbações

Uma vez diagnosticada a exacerbação, a anamnese e o exame físico devem ser direcionados para a determinação da gravidade da crise. Exacerbações graves requerem antibiótico endovenoso e/ou internação hospitalar. São sinais que indicam gravidade da exacerbação<sup>(47,85,157)</sup>: frequência respiratória  $\geq 25$  ciclos/min, desconforto respiratório com uso de musculatura acessória, deterioração da saturação de oxigênio, cianose, temperatura  $\geq 38^\circ\text{C}$  ou outro critério para sepse e hemoptise ( $> 25$  ml em 24 h). Pacientes com instabilidade hemodinâmica, alteração do nível de consciência ou confusão mental devem ser considerados para tratamento em UTI. A indisponibilidade de tratamento endovenoso domiciliar pode levar à necessidade de internação de pacientes que usam antibiótico por via oral e não apresentaram resposta ao tratamento.

Vale ressaltar que a infecção crônica por *P. aeruginosa* está associada a admissões hospitalares mais frequentes, tempo prolongado de hospitalizações, pior função pulmonar e maior mortalidade.<sup>(73,158)</sup> Assim,



**Figura 7.** Fluxograma para o manejo terapêutico na exacerbação. <sup>a</sup>Se necessário tratamento endovenoso em exacerbação não grave, avaliar a possibilidade de administração endovenosa domiciliar. <sup>b</sup>A dose de ciprofloxacino de 750 mg de 12/12 h deve ser reservada para exacerbações graves em pacientes com mais de 50 kg.

pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa* devem ser cuidadosamente avaliados quanto à gravidade da exacerbação.

Em pacientes hospitalizados, são preditores de maior mortalidade: sexo masculino, uso de corticoides sistêmicos, VEF<sub>1</sub> baixo, aumento de creatinina, história de tabagismo e necessidade de ventilação mecânica.<sup>(159)</sup>

### Tratamento das exacerbações

#### Escolha do antibiótico

O uso de antibióticos é essencial para o tratamento de exacerbações em bronquiectasias. Ao diagnóstico da exacerbação, indica-se coleta de amostra de escarro, mas o início do tratamento não deve esperar esse resultado. Ele será utilizado apenas caso o paciente não responda adequadamente ao tratamento inicialmente escolhido. A escolha do esquema antibiótico deve levar em consideração resultados prévios de culturas aeróbias de escarro e resposta a antibióticos em exacerbações anteriores, conforme ilustrado na Figura 7. Independentemente do antibiótico escolhido, sugere-se sempre a utilização das doses máximas preconizadas, com o intuito de garantir melhor penetração do fármaco em vias aéreas dilatadas, alteradas estruturalmente e com acúmulo de secreções.

#### Tempo de tratamento

Poucos estudos avaliaram o tempo de tratamento da exacerbação. Atualmente, recomenda-se tratamento entre 14 e 21 dias. Em quadros leves, em que o paciente retorna aos sintomas basais rapidamente após o início do tratamento, pode-se considerar apenas 10 dias.<sup>(15)</sup>

Não há evidências na literatura sobre quais os melhores desfechos a ser utilizados para determinar a resolução da exacerbação. Para pacientes com exacerbações graves, recomenda-se associar a melhora clínica a marcadores inflamatórios e função pulmonar (espirometria ou PFE). Há aumento significativo de leucócitos, neutrófilos, PCR e fibrinogênio na exacerbação; porém, uma pequena porcentagem de pacientes não apresenta melhora inflamatória ao final do tratamento. Quanto à função pulmonar, observa-se sua queda na exacerbação, frequentemente com recuperação em até 2 semanas após o tratamento. Quanto maior a queda, maior o risco de longa recuperação.<sup>(160-162)</sup>

#### Outras medidas terapêuticas

Há poucas evidências para o uso de outras medicações e medidas adjuvantes; porém, algumas podem ser consideradas em situações específicas:

- Corticosteroides sistêmicos: devem ser usados sempre quando há asma ou DPOC associadas. Podem ser considerados em pacientes com hipersecreção, em doses baixas (0,25 a 0,5 mg/kg de prednisona ou equivalente), com atenção aos riscos de efeitos colaterais.
- Broncodilatadores inalatórios: podem ser associados em pacientes com dispneia significativa, em especial em internações, sempre levando em consideração os possíveis eventos adversos.
- Fisioterapia respiratória: recomenda-se que exercícios para higiene brônquica sejam aumentados durante a exacerbação, independentemente da técnica que o paciente utiliza habitualmente. Em caso de hospitalização, indica-se o acompanhamento diário com fisioterapeuta, no mínimo duas sessões por dia.
- Agentes hiperosmolares: podem ser considerados para a melhora de higiene brônquica. A opção mais usada é a salina hipertônica, iniciando-se a 3%, com possibilidade de aumento até 7% se bem tolerada. Pelo risco de induzir broncoespasmo, deve-se utilizar broncodilatadores de início rápido de ação 15-30 min antes da inalação e supervisionar a primeira vez em que o paciente utilizar essa medicação.

Antibióticos inalatórios: não são recomendados rotineiramente para o tratamento de exacerbações. Caso o paciente já faça uso crônico desses, podem ser mantidos desde que avaliados quanto aos riscos de efeitos colaterais quando associados a antibioticoterapia sistêmica.<sup>(163,164)</sup>

#### Nossa recomendação:

Após o diagnóstico de uma exacerbação, deve-se definir a gravidade da mesma a fim de se decidir se o tratamento será domiciliar ou com internação hospitalar. Antes de iniciar antibioticoterapia (baseada em culturas prévias), deve-se coletar nova amostra de escarro para análise microbiológica, que será usada no caso de não resposta ao tratamento. Medidas adjuvantes devem ser instituídas conforme julgamento clínico (uso de corticosteroides, broncodilatadores, fisioterapia respiratória e/ou agentes hipertônicos).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Quadro 6 resume as recomendações para o acompanhamento e tratamento dos pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas.

**Quadro 6.** Quadro de recomendações para acompanhamento e tratamento dos pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas.

Recomendações	
Acompanhamento	Realizar espirometria com broncodilatador a cada 6 meses, determinação de volumes pulmonares (se disponível) anual, e teste de caminhada de seis minutos (a critério médico).
Aspectos funcionais	

PCR: proteína C reativa; FACED: acrônimo de Exacerbação, VEF<sub>1</sub>, idade (do inglês Age), Colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, Extensão dos achados tomográficos e Dispneia; BD: broncodilatador; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente; VPPS23: vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente; SBI: Sociedade Brasileira de Imunização; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; e BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis).

Quadro 6. Continuação...

			Recomendações
	Aspectos microbiológicos		Coletar amostras do trato respiratório inferior (escarro, por exemplo) em intervalos regulares de 3-4 meses e nas exacerbações pulmonares para a realização de cultura aeróbia; coleta anual para fungos e micobactérias; caso o paciente esteja em uso crônico de macrolídeos, deve-se realizar cultura para micobactérias a cada 6 meses.
	Marcadores sistêmicos		Embora a PCR pareça ser um marcador relacionado à inflamação e disponível para uso na prática clínica, não há evidências suficientes para recomendar seu uso de rotina para avaliar a gravidade da doença.
	Escores de gravidade e prognóstico		Deve-se calcular um escore de gravidade e estimativa de prognóstico ao diagnóstico do paciente com bronquiectasias. A obtenção periódica do escore (anualmente, por exemplo) auxilia no manejo terapêutico. Até o momento atual, os escores FACED e E-FACED estão validados para uso no Brasil.
Tratamento do paciente estável	Infecção crônica das vias aéreas	Primoinfecção	Na primeira identificação de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no escarro de um paciente, ele deve ser tratado com um antibiótico sistêmico com ação antipseudomonas associado a um antibiótico inalatório. Recomenda-se a realização de cultura de escarro de controle no período de 2-4 semanas após o término do tratamento.
		Infecção brônquica crônica	Pacientes com bronquiectasias com infecção brônquica crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e exacerbadores podem se beneficiar e devem ser tratados com o uso prolongado de antibióticos por via inalatória; a escolha dependerá da disponibilidade da medicação e do acesso à mesma.
	Inflamação crônica	Macrolídeos	Usar macrolídeos como terapia continuada pelo prazo mínimo de 6-12 meses para pacientes com bronquiectasias com pelo menos duas exacerbações por ano; preferência pelo uso da azitromicina; pode-se considerar o uso, embora sem evidências, para pacientes com menos de duas exacerbações ao ano, mas com histórico de exacerbação grave, imunodeficiência primária ou secundária, pacientes nos quais as exacerbações têm impacto significativo na qualidade de vida ou naqueles com bronquiectasias mais graves. Deve-se excluir a infecção ativa por micobactérias não tuberculosas.
		Corticoide inalatório	Não há evidências suficientes para o uso rotineiro de corticoide inalatório em adultos com bronquiectasias. A terapêutica pode se justificar em alguns subgrupos de adultos quando houver asma ou DPOC associadas.
	Broncodilatadores		Não há evidências suficientes para se recomendar o uso rotineiro de BDs em pacientes com bronquiectasias sem dispneia; BDs de longa duração podem ser recomendados quando ocorrer a associação de bronquiectasias com asma ou DPOC. Devido ao potencial risco de broncoespasmo com o uso inalatório de drogas mucoativas e antibióticos, sugere-se o uso de BDs antes da utilização dessas drogas.
	Clearance das vias aéreas	Fisioterapia respiratória	Técnicas fisioterapêuticas para melhorar o clearance mucociliar devem ser realizadas e ensinadas para todos os pacientes com bronquiectasias com produção crônica de secreção e/ou sinais (tomográficos) de tampões mucosos.
Exercício físico e reabilitação pulmonar		Encaminhar pacientes com bronquiectasias com limitação aos esforços para a prática de exercício regular e programas de reabilitação pulmonar, se disponíveis.	

PCR: proteína C reativa; FACED: acrônimo de Exacerbação, VEF<sub>1</sub>, idade (do inglês Age), Colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, Extensão dos achados tomográficos e Dispneia; BD: broncodilatador; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente; VPPS23: vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente; SBIm: Sociedade Brasileira de Imunização; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; e BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis).

**Quadro 6.** Continuação...

		Recomendações	
	Agentes osmóticos	Solução salina hipertônica (6-7%) deve ser considerada em pacientes com bronquiectasias que persistam com secreções apesar de outras medidas. A primeira administração deve ser supervisionada para avaliar efeitos adversos (broncoespasmo), que podem ser evitados (minimizados) com administração prévia de BD de curta duração.	
	Mucolíticos	Não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de mucolíticos em pacientes com bronquiectasias. O uso de dornase alfa está contraindicado para pacientes adultos com bronquiectasias não fibrocísticas.	
	Vacinas	Pacientes com bronquiectasias devem receber vacina anti-influenza anual e vacinas antipneumocócica VPC13 e VPPS23 conforme o esquema sequencial recomendado pela SBIm e SBPT.	
	Insuficiência respiratória crônica	Oxigenoterapia domiciliar e ventilação não invasiva  Transplante pulmonar	Em pacientes com hipoxemia crônica apesar da otimização do tratamento clínico, está indicada a oxigenoterapia domiciliar prolongada. Em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência respiratória crônica hiperclêmica, deve ser utilizada ventilação não invasiva na modalidade BiPAP como adjuvante à reabilitação e fisioterapia.  Deve-se considerar a indicação de transplante pulmonar para pacientes com $VEF_1 < 30\%$ do previsto ou naqueles com valores maiores que esse mas com declínio acelerado da função pulmonar. Alguns fatores, quando presentes, devem alertar para a possibilidade de encaminhamento precoce do paciente para a avaliação de transplante pulmonar: exacerbações graves e frequentes, internações em UTI; presença de pneumotórax ou hemoptise recorrentes ou refratários ao tratamento; e insuficiência respiratória crônica, hiperclêmia ou hipertensão pulmonar.
	Tratamento cirúrgico	O tratamento cirúrgico deve ser reservado para indivíduos com doença bronquiectásica localizada e refratária ao tratamento clínico, e o procedimento preferencial é a videotoroscopia.	
Tratamento das exacerbações		Após o diagnóstico de uma exacerbação, deve-se definir a gravidade da mesma a fim de se decidir se o tratamento será domiciliar ou com internação hospitalar. Antes de iniciar antibioticoterapia (baseada em culturas prévias), deve-se coletar nova amostra de escarro para análise microbiológica, que será usada no caso de falta de resposta ao tratamento. Medidas adjuvantes devem ser instituídas conforme julgamento clínico (corticosteroides, BDs, fisioterapia respiratória e/ou agentes hipertônicos).	

PCR: proteína C reativa; FACED: acrônimo de Exacerbação,  $VEF_1$ , idade (do inglês *Age*), Colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, Extensão dos achados tomográficos e Dispneia; BD: broncodilatador; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente; VPPS23: vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente; SBIm: Sociedade Brasileira de Imunização; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; e BiPAP: *bilevel positive airway pressure* (BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis).

## REFERÊNCIAS

- Barker AF, Bardana EJ Jr. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(4):969-78. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.4.969>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância à Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2019 Apr 1]. Perfil da morbimortalidade por doenças respiratórias crônicas no Brasil, 2003 a 2013. Boletim Epidemiológico. 2016;47(19). [Adobe Acrobat document, 9 p.]. Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/06/2015-026-doencas-respiratorias-cronicas.pdf>
- Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0638-0>
- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest.* 2012;142(2):432-439. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2209>
- Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis.* 2017;14(4):377-384. <https://doi.org/10.1177/1479972317709649>
- Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navarathnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2016;47(1):186-93. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>
- Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1805-7. <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2015>

8. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Barrecheguren M, Simonet P, Miravittles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Respir Med*. 2016;121:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.014>
9. Rezende Gonçalves J, Corso Pereira M, Figueiras Pedreira De Cerqueira EM, Oliveira Magro D, Mello Moreira M, Paschoal IA. Severe obstructive disease: similarities and differences between smoker and non-smoker patients with COPD and/or bronchiectasis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):13-8. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.05.003>
10. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-648OC>
11. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000;55(8):635-42. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.8.635>
12. Joish VN, Spillsbury-Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):299-304. <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0027-z>
13. de la Rosa D, Martínez-García MA, Olveira C, Girón R, Máz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016;13(4):361-371. <https://doi.org/10.1177/1479972316643698>
14. Amalakuhan B, Maselli DJ, Martínez-García MA. Update in Bronchiectasis 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1155-61. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0926UP>
15. 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). pii: 1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
16. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
17. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34(4):843-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00003709>
18. ten Hacken NH, Wijkstra PJ, Kerstjens HA. Treatment of bronchiectasis in adults. *BMJ*. 2007;335(7629):1089-93. <https://doi.org/10.1136/bmj.39384.657118.80>
19. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:411-9. <https://doi.org/10.2147/COPD.S6133>
20. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15.
21. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158>
22. Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):107-17. <https://doi.org/10.1002/ppul.21154>
23. Wurzel DF, Mackay IM, Marchant JM, Wang CY, Yerokovich ST, Upham JW, et al. Adenovirus species C is associated with chronic suppurative lung diseases in children. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):34-40. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu225>
24. Becroft DM. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol*. 1971;24(1):72-82. <https://doi.org/10.1136/jcp.24.1.72>
25. Kaschula RO, Druker J, Kipps A. Late morphologic consequences of measles: a lethal and debilitating lung disease among the poor. *Rev Infect Dis*. 1983;5(3):395-404. <https://doi.org/10.1093/clindis/5.3.395>
26. Johnston ID, Anderson HR, Lambert HP, Patel S. Respiratory morbidity and lung function after whooping-cough. *Lancet*. 1983;2(8359):1104-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90626-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90626-8)
27. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2019 Apr 1]. Tuberculose: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção [about 20 screens]. Available from: <http://portalm.s.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>
28. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010;15(4):623-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01749.x>
29. Olm MA, Caldini EG, Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Bras Pneumol*. 2015;41(3):251-63. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004447>
30. Weibel ER, Sapoval B, Filoche M. Design of peripheral airways for efficient gas exchange. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;148(1-2):3-21. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.03.005>
31. Svartengren K, Philipson K, Svartengren M, Nerbrink O, Camner P. Clearance in smaller airways of inhaled 6-microm particles in subjects with immotile-cilia syndrome. *Exp Lung Res*. 1995;21(5):667-82. <https://doi.org/10.3109/01902149509050835>
32. Schwardt JD, Neufeld GR, Baumgardner JE, Scherer PW. Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO2 expirograms. *Ann Biomed Eng*. 1994;22(3):293-306. <https://doi.org/10.1007/BF02368236>
33. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5(3):233-47. <https://doi.org/10.1136/thx.5.3.233>
34. Kang EY, Miller RR, Muller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology*. 1995;195(3):649-54. <https://doi.org/10.1148/radiology.195.3.7753989>
35. Im JG, Kim SH, Chung MJ, Koo JM, Han MC. Lobular low attenuation of the lung parenchyma on CT: evaluation of forty-eight patients. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;20(5):756-62. <https://doi.org/10.1097/00004728-199609000-00013>
36. Bueno J, Flors L. The role of imaging in the diagnosis of bronchiectasis: the key is in the distribution. *Radiologia*. 2018;60(1):39-48. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.009>
37. Kwak N, Lee CH, Lee HJ, Kang YA, Lee JH, Han SK, et al. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4449-4456. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4286-6>
38. Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchitis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):297-305. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.005>
39. Franquet T, Giménez A, Rosón N, Torrubia S, Sabaté JM, Pérez C. Aspiration diseases: findings, pitfalls, and differential diagnosis. *Radiographics*. 2000;20(3):673-85. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.3.g00ma01673>
40. Olveira C, Padilla A, Martínez-García MA, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):366-374. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.003>
41. 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. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-472OC>
42. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(6):1163-70. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.11.008>
43. Athanazio R, Pereira MC, Gramblicka G, Cavalcanti-Lundgren F, de Figueiredo MF, Arancibia F, et al. Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0417-3>
44. Cherniack NS, Carton RW. Factors associated with respiratory insufficiency in bronchiectasis. *Am J Med*. 1966;41(4):562-71. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(66\)90218-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(66)90218-X)
45. Koulouris NG, Retsou S, Kosmas E, Dimakou K, Malagari K, Mantzikopoulos G, et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2003;21(5):743-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00301103>
46. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000;55(3):198-204. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.3.198>
47. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1-58. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136119>
48. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. Minimal important difference in field walking tests in non-cystic fibrosis bronchiectasis following exercise training. *Respir Med*. 2014;108(9):1303-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.006>
49. de Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanazio RA, Lanza FC, Sampaio LM, et al. Incremental shuttle walking test: a reproducible

- and valid test to evaluate exercise tolerance in adults with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):892-9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.11.019>
50. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
  51. Lee AL, Button BM, Ellis S, Stirling R, Wilson JW, Holland AE, et al. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med.* 2009;103(5):780-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11.005>
  52. Cartledge MK, Smith MP, Bedi P, Donaldson S, Clarke A, Mantoani LC, et al. Validation of the Incremental Shuttle Walk Test as a Clinical End Point in Bronchiectasis. *Chest.* 2018;154(6):1321-1329. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.019>
  53. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Dimakou K, Zucchetti SC, Davidson J, et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax.* 2016;71(12):1110-1118. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>
  54. Jarvis WR. The epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17(1):47-52. <https://doi.org/10.2307/30142366>
  55. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(11):1602-11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-333OC>
  56. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007;132(5):1565-72. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0490>
  57. Boyton RJ, Reynolds CJ, Quigley KJ, Altmann DM. Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol.* 2013;171(2):117-23. <https://doi.org/10.1111/cei.12003>
  58. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J.* 2017;49(4). pii: 1602086. <https://doi.org/10.1183/13993003.02086-2016>
  59. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576-85. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1575OC>
  60. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1113-22. <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2015>
  61. Metersky ML, Aksamit TR, Barker A, Choate R, Daley C, Daniels LA, et al. The Prevalence and Significance of *Staphylococcus aureus* in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(3):365-370. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-426OC>
  62. Cuthbertson L, Rogers GB, Walker AW, Oliver A, Hafiz T, Hoffman LR, et al. Time between collection and storage significantly influences bacterial sequence composition in sputum samples from cystic fibrosis respiratory infections. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):3011-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.00764-14>
  63. The UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group. [updated 2010, cited 2019 Apr 1]. Laboratory Standards for Processing Microbiological Samples from People with Cystic Fibrosis [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new-address/laboratory-standards.ashx?la=en>
  64. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haase D, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multidrug-resistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366(9484):463-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67060-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67060-2)
  65. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014;44(2):382-93. <https://doi.org/10.1183/09031936.00018414>
  66. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1997;10(8):1754-60. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10081754>
  67. O'Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R, Jones PW. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2002;96(9):686-92. <https://doi.org/10.1053/rmed.2002.1330>
  68. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest.* 1998;113(5):1329-34. <https://doi.org/10.1378/chest.113.5.1329>
  69. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulters RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1277-84. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9906120>
  70. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998;12(4):820-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12040820>
  71. Coban H, Gungen AC. Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis? *Can Respir J.* 2017;2017:9874068. <https://doi.org/10.1155/2017/9874068>
  72. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J.* 2008;31(2):396-406. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069007>
  73. Araujo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2018;51(2). pii: 1701953. <https://doi.org/10.1183/13993003.01953-2017>
  74. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1357-67. <https://doi.org/10.1183/09031936.00026313>
  75. Martínez-García MA, Athanazio RA, Girón R, Máz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:275-284. <https://doi.org/10.2147/COPD.S121943>
  76. de la Rosa Carrillo D, Athanazio R, Girón Moreno RM, Máz Carro L, Oliveira C, de Gracia J, et al. The annual prognostic ability of FACED and E-FACED scores to predict mortality in patients with bronchiectasis. *ERJ Open Res.* 2018;4(1). pii: 00139-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00139-2017>
  77. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):850-73. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>
  78. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60.
  79. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016;79(2):74-84. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.2.74>
  80. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
  81. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246-59. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1428CI>
  82. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145). pii: 170023. <https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2017>
  83. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
  84. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost M, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2017;27(4):213-224. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0166>
  85. Martínez-García MA, Máz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(2):88-98. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.016>
  86. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children

- with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(9):847-56. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136>
87. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65(4):286-91. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
  88. Vallières E, Tumelty K, Tunney MM, Hannah R, Hewitt O, Elborn JS, et al. Efficacy of *Pseudomonas aeruginosa* eradication regimens in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;49(4). pii: 1600851. <https://doi.org/10.1183/13993003.00851-2016>
  89. White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012;106(3):356-60. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.018>
  90. Yang JW, Fan LC, Lu HW, Miao XY, Mao B, Xu JF. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J.* 2016;10(6):731-739. <https://doi.org/10.1111/crj.12278>
  91. Nadig TR, Flume PA. Aerosolized Antibiotics for Patients with Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):808-10. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1449LE>
  92. Aksamit T, De Soya A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2018;51(1). pii: 1702053. <https://doi.org/10.1183/13993003.02053-2017>
  93. De Soya A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2018;51(1). pii: 1702052. <https://doi.org/10.1183/13993003.02052-2017>
  94. Haworth CW, Froehlich J, O'Neal T, Davis A, Gonda I, O'Donnell A. Inhaled Liposomal Ciprofloxacin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas Aeruginosa* Infection: Results from Two Parallel Phase III Trials (ORBIT-3 and -4). *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A7604.15.
  95. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):491-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201005-0756OC>
  96. Hill SL, Burnett D, Hewetson KA, Stockley RA. The response of patients with purulent bronchiectasis to antibiotics for four months. *Q J Med.* 1988;66(250):163-73.
  97. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):660-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60953-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60953-2)
  98. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1251-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1937>
  99. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1260-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2290>
  100. Wu Q, Shen W, Cheng H, Zhou X. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2014;19(3):321-9. <https://doi.org/10.1111/resp.12233>
  101. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, Relfh N, Felix LM, Evans DJ, et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD012406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012406.pub2>
  102. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e90047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090047>
  103. Fan LC, Lu HW, Wei P, Ji XB, Liang S, Xu JF. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2015;15:160. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0872-5>
  104. Zhuo GY, He Q, Xiang-Lian L, Ya-Nan Y, Si-Te F. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;29(1):80-8. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.02.002>
  105. Shi ZL, Peng H, Hu XW, Hu JG. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;28(2):171-8. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.09.003>
  106. Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Heggli K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3554-63. <https://doi.org/10.1172/JCI46095>
  107. Albert RK, Schuller JL; COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1173-80. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0385CI>
  108. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121-7. <https://doi.org/10.1370/afm.1601>
  109. Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD000996. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000996.pub3>
  110. Nicotra MB. Bronchiectasis. *Semin Respir Infect.* 1994;9(1):31-40.
  111. Franco F, Sheikh A, Greenstone M. Short acting beta-2 agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD003572. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003572>
  112. Sheikh A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting beta-2-agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD002155. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002155>
  113. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012;141(2):461-468. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0180>
  114. Lasserson T, Holt K, Evans D, Greenstone M. Anticholinergic therapy for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD002163. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002163>
  115. Flude LJ, Agent P, Bilton D. Chest physiotherapy techniques in bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):351-61. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.009>
  116. Lee AL, Burge A, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD008351. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub2>
  117. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD011699. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011699.pub2>
  118. 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(1):21-3. <https://doi.org/10.5694/mja14.00287>
  119. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-840OE>
  120. Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, Holland AE. Pulmonary Rehabilitation in Individuals With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(4):774-782.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.05.017>
  121. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis—a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2014;15:44. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-44>
  122. Amorim A, Gamba F, Azevedo P. New advances in the therapy of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(6):266-75. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.03.006>
  123. Snijders D, Calgano S, Bertozzi I, Quartesan S, Kozuh I, Lunardi F, et al. Inhaled mucoactive drugs for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(2):529-34. <https://doi.org/10.1177/039463201302600228>
  124. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med.* 2005;99(1):27-31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.05.006>
  125. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med.* 2011;105(12):1831-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.019>
  126. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic

- fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2012;106(5):661-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.12.021>
127. Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014;69(12):1073-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205587>
  128. Nair GB, Ilowite JS. Pharmacologic agents for mucus clearance in bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):363-70. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.008>
  129. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, Mallon K, Wilson R, Cole PJ. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):413-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756815>
  130. 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):1635-1643. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1961>
  131. Shrestha S, Foxman B, Dawid S, Aiello AE, Davis BM, Berus J, et al. Time and dose-dependent risk of pneumococcal pneumonia following influenza: a model for within-host interaction between influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J R Soc Interface.* 2013;10(86):20130233. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0233>
  132. Polverino E, Cilloniz C, Menendez R, Gabarrus A, Rosales-Mayor E, Alcaraz V, et al. Microbiology and outcomes of community acquired pneumonia in non cystic-fibrosis bronchiectasis patients. *J Infect.* 2015;71(1):28-36. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.03.009>
  133. Lundgren F, Maranhão B, Martins R, Chatkin JM, Palmieri M, Rabahi MF, et al. Vaccination in the prevention of infectious respiratory diseases in adults. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2014;60(1):4-15. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.004>
  134. Sociedade Brasileira de Imunizações [homepage on the Internet]. São Paulo: a Sociedade [2019 Apr 1]. *Pneumologia-Guia de Imunização SBIm/SBPT.* 2018-2019. [Adobe Acrobat document, 34 p.]. Available from: <https://sbim.org.br/images/files/guia-pneumologia-sbim-2018-2019.pdf>
  135. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(7):1390-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.02.002>
  136. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2019 Apr 1]. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2018 Report.* [Adobe Acrobat document, 155p.]. Available from: <http://www.goldcopd.org>
  137. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
  138. Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis and bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(3):297-304. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1348469>
  139. Mauchley DC, Daley CL, Iseman MD, Mitchell JD. Pulmonary resection and lung transplantation for bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):387-96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.04.001>
  140. Hayes D Jr, Meyer KC. Lung transplantation for advanced bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(2):123-38. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249109>
  141. Camargo PC, Teixeira RH, Carraro RM, Campos SV, Afonso Junior JE, Costa AN, et al. Lung transplantation: overall approach regarding its major aspects. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):547-53. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201500000100>
  142. Beirne PA, Banner NR, Khaghani A, Hodson ME, Yacoub MH. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis: analysis of a 13-year experience. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1530-5. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.12.114>
  143. Birch J, Sunny SS, Hester KLM, Parry G, Kate Gould F, Dark JH, et al. Outcomes of lung transplantation in adults with bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):82. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0634-4>
  144. Rademacher J, Ringshausen FC, Suhling H, Fuge J, Marsch G, Warnecke G, et al. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med.* 2016;115:60-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.04.007>
  145. Fan LC, Liang S, Lu HW, Fei K, Xu JF. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:17382. <https://doi.org/10.1038/srep17382>
  146. Weber A, Stammberger U, Inci I, Schmid RA, Dutly A, Weder W. Thoracoscopic lobectomy for benign disease—a single centre study on 64 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(3):443-8. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)00689-3](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00689-3)
  147. Mitchell JD, Yu JA, Bishop A, Weyant MJ, Pomerantz M. Thoracoscopic lobectomy and segmentectomy for infectious lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(4):1033-9; discussion 1039-40. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.012>
  148. Zhang P, Zhang F, Jiang S, Jiang G, Zhou X, Ding J, et al. Video-assisted thoracic surgery for bronchiectasis. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):239-43. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.08.035>
  149. Gursoy S, Ozturk AA, Ucvet A, Erbaycu AE. Surgical management of bronchiectasis: the indications and outcomes. *Surg Today.* 2010;40(1):26-30. <https://doi.org/10.1007/s00595-009-4013-x>
  150. Coutinho D, Fernandes P, Guerra M, Miranda J, Vouga L. Surgical treatment of bronchiectasis: A review of 20 years of experience. *Rev Port Pneumol (2006).* 2016;22(2):82-5. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.09.007>
  151. Vallilo CC, Terra RM, de Albuquerque AL, Suesada MM, Mariani AV, Salge JM, et al. Lung resection improves the quality of life of patients with symptomatic bronchiectasis. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(3):1034-41. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.049>
  152. Hiramatsu M, Shiraishi Y, Nakajima Y, Miyaoka E, Katsuragi N, Kita H, et al. Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in a developed country. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):245-50. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.08.077>
  153. Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J.* 2017;49(6). pii: 1700051. <https://doi.org/10.1183/13993003.00051-2017>
  154. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1118-26. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1937OC>
  155. de la Rosa Carrillo D, Navarro Rolon A, Girón Moreno RM, Montull Veiga B, Oliveira Fuster C, Padilla Galo A, et al. Cost of Hospitalizations due to Exacerbation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration.* 2018;96(5):406-416. <https://doi.org/10.1159/000489935>
  156. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the “Frequent Exacerbator Phenotype” in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(11):1410-1420. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2202OC>
  157. Hill AT, Pasteur M, Cornford C, Welham S, Bilton D. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care Respir J.* 2011;20(2):135-40. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00007>
  158. Chawla K, Vishwanath S, Manu MK, Lazer B. Influence of pseudomonas aeruginosa on exacerbation in patients with bronchiectasis. *J Glob Infect Dis.* 2015;7(1):18-22. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.150885>
  159. Finklea JD, Khan G, Thomas S, Song J, Myers D, Arroliga AC. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir Med.* 2010;104(6):816-21. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.11.021>
  160. Brill SE, Patel AR, Singh R, Mackay AJ, Brown JS, Hurst JR. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2015;16:16. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0167-9>
  161. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Inflammatory Responses, Spirometry, and Quality of Life in Subjects With Bronchiectasis Exacerbations. *Respir Care.* 2015;60(8):1180-9. <https://doi.org/10.4187/respcare.04004>
  162. Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J.* 2009;33(2):312-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00122508>
  163. Ailiyaer Y, Wang XX, Zhang Y, Li C, Li T, Qi Q, et al. A Prospective Trial of Nebulized Amikacin in the Treatment of Bronchiectasis Exacerbation. *Respiration.* 2018;95(5):327-333. <https://doi.org/10.1159/000486134>
  164. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest.* 2006;130(5):1503-10. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1503>