



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA DA CONCEIÇÃO BASTOS GOMES

Bronquiectasias no idoso. Estudo retrospectivo.

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF. DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO
DR. TIAGO M. ALFARO

ABRIL 2016

*“A possibilidade de realizarmos um sonho
é o que torna a vida interessante.”*

- Paulo Coelho

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMO	5
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO.....	22
AGRADECIMENTOS	28
REFERÊNCIAS	29

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos doentes incluídos.....	14
Tabela 2 - Microrganismos identificados.....	15
Tabela 3 - Comorbilidades/Antecedentes médicos.....	16
Tabela 4 - Função respiratória.....	17
Tabela 5 - Análise dos fatores possivelmente associados a aumento do risco de internamento, em doentes com seguimento superior a 12 meses.....	18
Tabela 6 - Sobrevivência estimada em meses.....	19
Tabela 7 - Análise unifatorial de sobrevivência.....	20
Tabela 8 - Análise multifatorial de sobrevivência.....	20

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier..	21
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

TC – Tomografia computadorizada

DCV – Doença cardiovascular

DGI – Doença gastrointestinal

DR – Doença renal

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

MRSA – *Staphylococcus aureus* meticilina resistente

FEV₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

FVC – Capacidade vital forçada

RESUMO

As bronquiectasias são uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, sendo que, as doenças respiratórias representam uma causa comum de incapacidade em idosos. Atualmente, assiste-se a um aumento da população geriátrica, mas não se conhecem as especificidades das bronquiectasias nessa população. O objetivo deste estudo foi caracterizar uma população de idosos com bronquiectasias, comparando-a com doentes mais novos e com o mesmo diagnóstico.

Foi realizado um estudo retrospectivo, incluindo doentes com o diagnóstico de bronquiectasias, seguidos no Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Os doentes foram identificados através da pesquisa eletrónica na base de dados de relatórios de tomografias computadorizadas.

Incluíram-se 146 doentes, com uma idade mediana de 70 anos (mínimo 23 e máximo 93), valor utilizado como ponto de corte entre os dois grupos. Durante um seguimento mediano de 38,65 meses, a mortalidade global foi de 26,7% (39 óbitos), sendo superior nos doentes idosos (sobrevivência aos 36 meses de 68,0% vs 91,0%). Os fumadores predominavam no grupo de doentes mais jovens (26,8%, $p < 0,001$, qui-quadrado). A identificação de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) foi mais frequente no grupo com idade ≥ 70 anos (18,7%, $p < 0,05$, qui-quadrado), e o único fator microbiológico com influência na mortalidade ($p < 0,05$, log rank). As comorbilidades mais frequentes na amostra eram a doença cardiovascular (63,0%), DPOC (44,5%) e doença gastrointestinal (30,1%), sendo também mais frequentes nos idosos. Estes experienciaram maior número de internamentos ($p < 0,001$, Mann-Whitney). A prevalência de neoplasias não foi diferente entre os grupos ($p > 0,05$, qui-quadrado). Na análise multifatorial, a infeção por MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, doença gastrointestinal, alterações neurológicas, alcoolismo

crónico e défice de imunoglobulinas constituíram fatores de risco para internamento. A idade, DPOC e história de neoplasia foram os únicos fatores preditores de mortalidade na análise multifatorial.

Assim, demonstrou-se a influência de antecedentes de neoplasias na mortalidade de doentes com bronquiectasias, e sugere-se a infeção por MRSA como um fator de risco de mortalidade adicional em doentes idosos. Curiosamente, não se encontrou maior incidência de patologia neoplásica em idosos, sugerindo as bronquiectasias como fator protetor de desenvolvimento de neoplasias nesses doentes.

Os idosos apresentaram mais comorbilidades e maior mortalidade, mesmo quando ajustada às comorbilidades e gravidade da doença, e experienciaram mais internamentos de causa respiratória, embora a idade não tenha sido um fator preditor de internamentos na análise multifatorial.

Palavras-chave: bronquiectasias, idosos, fatores de risco, mortalidade, MRSA, neoplasia.

ABSTRACT

Bronchiectasis is a chronic inflammatory airway disease, and respiratory diseases are a common cause of disability in the elderly. Currently, although we are witnessing the aging of the population, the specificities of bronchiectasis in this population are not well known. The aim of this study was to characterize an aged population with bronchiectasis, and compare it with younger patients with the same diagnosis.

A retrospective study was conducted with selected patients diagnosed with bronchiectasis, and who were followed in the Department of Pulmonology of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Patients were identified by electronic research on the database of computerized tomography reports.

146 patients were included with a median age of 70 years (minimum 23 and maximum 93), a value used as cutoff point between the two groups. During a median follow-up of 38.65 months, the overall mortality rate was 26.7% (39 deaths), being higher in elderly (survival at 36 months of 68.0% vs 91.0%). Smokers predominated in the younger group (26.8%, $p < 0.001$, chi-square). The identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was more frequent in the group aged ≥ 70 years (18.7%, $p < 0.05$, chi-square), and it was the only microbiological factor identified as influencing mortality ($p < 0.05$, log-rank). The most common comorbidities in the sample were cardiovascular disease (63.0%), COPD (44.5%) and gastrointestinal disease (30.1%), which were more common in the elderly. These experienced greater number of hospitalizations ($p < 0.001$, Mann-Whitney). The prevalence of cancer was not different between the two groups ($p > 0.05$, chi-square). In multifactorial analysis, the infection by MRSA and *Pseudomonas aeruginosa*, gastrointestinal disease, neurological disorders, chronic alcoholism and immunoglobulins deficit, all constituted risk

factors for hospitalization. Age, COPD and cancer history were the only predictors of mortality factors found by multifactorial analysis.

Thus, it was demonstrated the influence of a history of cancer in the mortality of patients with bronchiectasis and the MRSA infection was suggested as an additional risk factor for mortality in the older patients. Interestingly, there was no increased incidence of neoplastic disease in the elderly, suggesting bronchiectasis as a protective factor for neoplasia in such patients.

Older people had more comorbidities and higher mortality - even when adjusted for comorbidities and disease severity - and experienced more hospitalizations by respiratory causes, nevertheless age has not been demonstrated to be predictor of hospital admissions predictor in multifactorial analysis.

Keywords: bronchiectasis, elderly, risk factors, mortality, MRSA, neoplasia.

INTRODUÇÃO

As bronquiectasias são uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada pela dilatação anormal e permanente dos brônquios e bronquíolos. Podem resultar de uma variedade de insultos, como infecções pulmonares arrastadas ou especialmente destrutivas, distúrbios genéticos, anatómicos e défices imunes. Independentemente da causa, os doentes com bronquiectasias desenvolvem infecção crônicas, levando à destruição progressiva da árvore brônquica e parênquima pulmonar (1). Outras complicações significativas incluem hemoptises, obstrução crônica do fluxo aéreo e insuficiência respiratória (2). A terapêutica é baseada numa boa higiene brônquica e no uso de antibióticos, mas a maioria dos doentes têm compromisso significativo da qualidade de vida (3).

Apesar de ser uma condição relativamente frequente, existem poucos dados sistemáticos acerca da sua incidência ou prevalência. Admite-se que a incidência tem vindo a aumentar devido à maior utilização da tomografia computadorizada de alta resolução, mas continuam a ser consideradas uma patologia subdiagnosticada (4). Além disso, apresentam-se mais frequentemente no sexo feminino e, a incidência aumenta com a idade (7, 8), sendo que, nos Estados Unidos a prevalência aumenta de 0,42/100 000, na população entre 18 a 34 anos de idade, para 272/100 000 naqueles com idade superior a 75 anos (7). Também foi observada uma maior taxa de mortalidade, em relação à população geral, evidenciando-se uma tendência crescente da mesma, principalmente na população idosa (4, 5).

As doenças respiratórias representam a segunda causa mais comum de incapacidade grave em idosos (10), e as doenças crônicas do trato respiratório inferior, são uma das principais causas de morte em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos (11). Esta população apresenta alterações anatómicas, fisiológicas e imunológicas associadas à idade, que as tornam mais vulneráveis a patologia pulmonar (12, 13). Alterações estruturais, como

deformidades da coluna vertebral e da parede torácica, modificam as características mecânicas do sistema respiratório, aumentando o trabalho respiratório (13). A força muscular diminui com a idade, condicionando tosse ineficaz, com prejuízo da *depuração* das vias respiratórias (14), e as alterações da imunidade aumentam a suscetibilidade a infecções (15). Apresentam, ainda, diminuição da sensação de dispneia e diminuição da resposta ventilatória à hipóxia e hipercapnia, tornando os idosos mais vulneráveis à insuficiência respiratória (10).

Em Portugal, segundo a Pordata, existiam 2.087.505 idosos (65 anos ou mais) em 2014, representando 20,1% da população portuguesa, um acréscimo de 1,2% em relação a 2011 (16). Assim, atendendo ao aumento da população geriátrica no mundo atual, colocam-se novos desafios à sociedade e sistema de saúde. Neste sentido, não se conhecem as especificidades dos idosos com bronquiectasias, sendo que os estudos existentes não são direcionados a esta faixa etária, não existindo, da mesma forma, estudos comparativos entre estes e os mais novos.

O objetivo deste estudo é caracterizar uma população de idosos com bronquiectasias, contribuindo para a melhor compreensão das especificidades desta doença em doentes com idade avançada. Isto permitirá uma melhor abordagem desta patologia, e conseqüentemente, melhoria da qualidade dos serviços prestados à população geriátrica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, incluindo doentes com o diagnóstico de bronquiectasias em seguimento no Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Os doentes foram identificados através da pesquisa eletrónica na base de dados de relatórios de tomografias computadorizadas (TC) torácicas realizadas neste mesmo hospital, entre 2009 e 2013, utilizando o termo “bronquiectasias”. Os exames selecionados foram depois avaliados e excluídos aqueles que não cumpriam os critérios clássicos para o diagnóstico de bronquiectasias em TC (ausência de afunilamento dos brônquios; brônquios visíveis a menos de 1 centímetro de distância da pleura; e diâmetro interno brônquico maior que o da artéria pulmonar que o acompanha – imagem em anel de sinete (1)). Foram ainda excluídos os casos de bronquiectasias de tração, bem como aqueles com diagnóstico de fibrose quística, uma vez que esta doença se associa a particularidades que a diferenciam das outras etiologias.

Para além das características imagiológicas, foram ainda recolhidas informações clínicas através da consulta do processo individual de cada doente (eletrónico e em papel). Os dados recolhidos incluíram idade, sexo, história e carga tabágica, história de alcoolismo, data do diagnóstico de bronquiectasias (data da primeira referência à patologia no histórico do doente, ou data da realização da TC que estabelece o diagnóstico) e data do último contacto do doente com os cuidados de saúde (último registo do doente nos CHUC ou data do óbito). Também foi registado o número de internamentos motivados por patologia respiratória durante o seguimento (definido como o intervalo de tempo entre a data de diagnóstico e a data de último contacto), presença de comorbilidades (doenças cardiovasculares, renais, gastrointestinais, DPOC, asma, alterações neurológicas) e outros antecedentes patológicos (tuberculose e história de neoplasias). Foram também analisadas provas de função

respiratória, nomeadamente, a espirometria, sendo seleccionadas as que reportam à data mais próxima à de diagnóstico. Foram recolhidos os valores de FEV₁, FVC e a razão FEV₁/FVC. Com estes dados, os doentes foram agrupados segundo as alterações encontradas na espirometria: padrão obstrutivo, restritivo ou misto. Em relação a dados laboratoriais, recolheram-se informações acerca de doseamentos de imunoglobulinas. Foram também consultados os estudos microbiológicos de amostras biológicas respiratórias (expetoração, lavado broncoalveolar e aspirado brônquico), e registadas as identificações de microrganismos como, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), bem como, a presença de colonização pelos dois primeiros, definida como, pelo menos 3 isolamentos do microrganismo num período de pelo menos 3 meses (18, 19), e pelo menos 2 isolamentos com 3 meses de intervalo num ano (19).

Pela análise das TCs, classificou-se cada situação quanto ao número de lobos pulmonares afetados (considerando-se a língula como um lobo independente), e ao tipo de bronquiectasias (tubular, varicoso ou sacular). Estas informações foram obtidas pela consulta do relatório, sendo complementadas pela visualização das imagens.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao *software* STATA versão 13.1 (StataCorp, EUA). As variáveis numéricas foram caracterizadas utilizando medidas de tendência central (média ou mediana) e dispersão (desvio padrão ou intervalo inter-quartil) consoante a normalidade, testada através do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram caracterizadas através de proporções. Para efeitos da restante análise, a amostra foi dividida em dois grupos, nomeadamente em doentes jovens e idosos. As diferenças entre os dois grupos foram testadas utilizando o teste de t de Student para amostras independentes ou Mann-Whitney para variáveis numéricas, e o qui-quadrado para variáveis categóricas.

A análise dos fatores preditores de internamentos foi realizada através de regressão linear. Calculou-se inicialmente a média anual de cada doente, dividindo o número total de internamentos pelo tempo de *follow-up* em anos. Os doentes com *follow-up* inferior a um ano foram excluídos desta análise de forma a evitar *outliers*. Foi inicialmente realizada uma análise unifatorial para todos os possíveis preditores de risco de exacerbações, comparando a média de internamentos entre dois grupos através do teste de Mann-Whitney. Os fatores com significância de 75% ($p < 0,25$) foram depois inseridos num modelo multifatorial de regressão logística. Foi finalmente utilizada a técnica de *step-down* para selecionar os preditores de internamentos com uma significância a 95% ($p < 0,05$). A análise de sobrevivência foi inicialmente realizada para cada preditor utilizando o teste de log-rank. Os preditores significativos a 75% ($p < 0,25$) foram inseridos num modelo de regressão de Cox. Mais uma vez foi utilizada a técnica de *step-down* na seleção dos preditores de mortalidade no modelo multifatorial. Todas as análises foram realizadas para uma significância estatística de 95% a duas caudas ($p < 0,05$), exceto quando se especifica outro valor.

RESULTADOS

Foram avaliados 239 exames de TC dos quais 93 foram excluídos. A amostra final consistiu em 146 doentes, 85 do sexo masculino e 61 do sexo feminino. A idade média era de 65,6 anos e a mediana de 70 anos (mínimo 23 e máximo 93), valor que foi também escolhido como ponto de corte entre os dois grupos. As principais características (idade, sexo, história tabágica, número de lobos afetados, tipo de bronquiectasias e presença de défice de imunoglobulinas) dos doentes incluídos são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Características dos doentes incluídos.

	Total	<70 anos	≥70 anos	Sig.
Número – n	146	71	75	-
Idade – mediana (IQR)	70 (22)	56 (19)	77 (7)	-
Sexo masculino – n (%)	85 (58,2)	41 (57,8)	44 (58,7)	NS
História tabágica - n (%)				
Fumador	22 (15,1)	19 (26,8)	3 (4,0)	p<0,001*
Ex-fumador	36 (24,7)	13 (18,3)	23 (30,7)	NS
Carga tabágica – mediana (IQR)	50 (36)	40 (40)	50 (60)	NS
Lobos afetados – mediana (IQR)	2 (3)	2 (2)	2 (3)	NS
Bronquiectasias saculares – n (%)	31 (21,2)	19 (26,8)	12 (16,0)	NS
Défice de imunoglobulinas – n (%)	20 (13,7)	7 (9,9)	13 (17,3)	NS

Legenda: IQR: intervalo inter-quartil. NS: não significativo. * Teste do qui-quadrado.

Não se observou predominância de sexo na amostra total, ou nos grupos. Relativamente ao tabagismo, apenas estavam disponíveis dados em 97 indivíduos. Os fumadores predominavam no grupo de doentes com menos de 70 anos (26,8%, p<0,001, qui-quadrado) e nestes a mediana da carga tabágica era inferior, embora de forma não significativa.

Também o número de lobos afetados e a proporção de bronquiectasias do tipo sacular não diferiram entre os dois grupos.

O microrganismo mais frequentemente identificado, na amostra total, foi o *S. aureus* em 27 casos (18,5%), seguido de *P. aeruginosa* em 24 casos (16,4%). No grupo com idade <70 anos, o microrganismo mais frequentemente identificado foi a *P. aeruginosa* (14,0%). A única diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi na identificação de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) ($p < 0,05$, qui-quadrado), mais frequente no grupo com idade ≥ 70 anos (18,7%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Microrganismos identificados.

	Total	<70 anos	≥ 70 anos	Sig.
Infeção – n (%)				
<i>P. aeruginosa</i>	24 (16,4)	10 (14,1)	14 (18,7)	NS
<i>S. aureus</i>	27 (18,5)	9 (12,7)	18 (24,0)	NS
MRSA	19 (13,0)	5 (7,0)	14 (18,7)	$p < 0,05^*$
MSSA	8 (5,5)	4 (5,6)	4 (5,3)	NS
<i>S. pneumoniae</i>	5 (3,4)	2 (2,8)	3 (4,0)	NS
Colonização – n (%)				
<i>P. aeruginosa</i>	10 (6,9)	5 (7,0)	5 (6,7)	NS
MRSA	3 (2,1)	1 (1,4)	2 (2,7)	NS

Legenda: NS: não significativo. * Teste do qui-quadrado. *P.aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*. *S.aureus* – *Staphylococcus aureus*. MRSA – *Staphylococcus aureus* metilina resistente. MSSA – *Staphylococcus aureus* metilina sensível. *S.pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*.

As comorbilidades, as mais frequentes na amostra eram a doença cardiovascular (63,0%), DPOC (44,5%) e doença gastrointestinal (30,1%), mantendo-se a mesma proporção nos dois grupos de estudo (Tabela 3). Encontraram-se diferenças significativas entre os dois grupos, apenas relativamente a doença cardiovascular (DCV), DPOC, doença gastrointestinal (DGI) e renal (DR), mais frequentes no grupo com idade ≥ 70 anos (Tabela 3).

Tabela 3 - Comorbilidades/Antecedentes médicos.

	Total	<70 anos	≥70 anos	Sig.
Comorbilidades – n (%)				
DCV	92 (63,0)	27 (38,0)	65 (86,7)	p<0,001*
DR	28 (19,2)	8 (11,3)	20 (26,7)	p<0,05*
DGI	44 (30,1)	14 (19,7)	30 (40,0)	p<0,01*
Asma	20 (13,7)	10 (14,1)	10 (13,3)	NS
DPOC	65 (44,5)	18 (25,4)	47 (62,7)	p<0,001*
Alcoolismo crónico	18 (12,3)	12 (16,9)	6 (8,0)	NS
Antecedentes médicos – n (%)				
História de neoplasia	30 (20,6)	10 (14,1)	20 (26,7)	NS
Tuberculose	22 (15,1)	12 (16,9)	10 (13,3)	NS

Legenda: NS: não significativo. * Teste do qui-quadrado. DCV – Doença cardiovascular. DR – Doença renal. DGI – Doença gastrointestinal. DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica.

Relativamente à função respiratória (Tabela 4), estavam disponíveis dados em apenas 94 doentes, e as alterações mais frequentes eram a obstrutiva e mista, cada uma em 29 casos (30,9%). No grupo com idade ≥ 70 anos, era a obstrutiva (42,6%), e naqueles com menos de 70 anos prevalecia a alteração do tipo misto ou o estudo normal (34,0%), não se verificando diferenças significativas entre os dois grupos. As medianas dos valores de FEV₁ e da relação FEV₁/FVC são inferiores no grupo com 70 ou mais anos, embora de forma não significativa.

Tabela 4 - Função respiratória.

	Total	<70 anos	≥70 anos	Sig.
FEV ₁ – mediana (IQR)	62,89 (47,2)	64,34 (53,7)	60,20 (37,6)	NS
FVC – mediana (IQR)	78,24 (32,2)	77,6 (36,5)	78,9 (28,5)	NS
Razão FEV ₁ /FVC – mediana (IQR)	68,29 (31,7)	71,33 (37,7)	62,56 (27,3)	NS
Padrão – n (%)				
Normal	26 (28,0)	16 (34,0)	10 (21,7)	NS
Restritivo	10 (10,6)	6 (12,8)	4 (8,5)	NS
Obstrutivo	29 (30,9)	9 (19,2)	20 (42,6)	NS
Misto	29 (30,9)	16 (34,0)	13 (27,7)	NS

Legenda: IQR: intervalo inter-quartil. NS: não significativo.

A avaliação dos internamentos de causa respiratória revelou uma média de 0,69 internamentos por ano, durante um seguimento mediano de 38,65 meses. Na análise unifatorial, as variáveis relacionadas com maior número de internamentos foram a idade, número de lobos afetados, infecção respiratória por *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *P. pneumoniae*, colonização por *P. aeruginosa* e MRSA, comorbilidades (DCV, DGI, DPOC, alcoolismo crónico e doença neurológica), tuberculose e história de neoplasia. A análise multifatorial identificou apenas a presença de MRSA, *P. aeruginosa*, DGI, alcoolismo crónico, doença neurológica e défice de imunoglobulinas como preditores de internamentos (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise dos fatores possivelmente associados a aumento do risco de internamento, em doentes com seguimento superior a 12 meses.

	IC a 95%	Sig.
Análise unifatorial		
Idade		0,000#
Sexo masculino		0,471#
Envolvimento de 3 ou mais lobos		0,015#
<i>P. aeruginosa</i>		0,000#
<i>S. aureus</i>		0,001#
<i>S. pneumoniae</i>		0,038#
Col MRSA		0,016#
Col <i>P. aeruginosa</i>		0,004#
DCV		0,001#
DR		0,088#
DGI		0,000#
Asma		0,739#
DPOC		0,002#
Alcoolismo crónico		0,012#
Doença neurológica		0,049#
Défice de imunoglobulinas		0,230#
História de neoplasia		0,023#
Tuberculose		0,046#
Análise multifatorial		
MRSA	0,28-1,31	0,003
<i>P. aeruginosa</i>	0,31-1,21	0,001
DGI	0,20-0,94	0,003
Alcoolismo crónico	0,26-1,19	0,003
Doença neurológica	0,10-1,27	0,022
Défice de imunoglobulinas	0,26-1,19	0,003
Legenda: # teste de Mann-Whitney. <i>P. aeruginosa</i> – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>S. aureus</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>S. pneumoniae</i> – <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Col MRSA – Colonização por <i>Staphylococcus aureus</i> metilina resistente. Col <i>P. aeruginosa</i> – Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . DCV – Doença cardiovascular. DR – Doença renal. DGI – Doença gastrointestinal. DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica.		

Tabela 6 - Sobrevivência estimada em meses.

	Total	<70 anos	≥70 anos
Sobrevivência – mediana (meses)	93,1	97,4	73,0
Meses			
0	100%	100%	100%
12	91,5%	94,2%	88,8%
24	83,6%	92,6%	75,2%
36	79,2%	90,8%	68,3%
48	76,7%	90,8%	63,4%
60	75,2%	90,8%	60,5%

Considerando o estudo da sobrevivência, registaram-se um total de 39 mortes durante um seguimento mediano de 38,65 meses, obtendo-se uma taxa de mortalidade global de 26,7%. A sobrevivência mediana anual da amostra e por grupo pode ser consultada na tabela 6. Esta foi superior no grupo mais jovem em todos os prazos. A análise estatística revelou maior risco de mortalidade nos doentes com idade mais avançada, maior número de lobos afetados, alterações na espirometria, infecção por MRSA, comorbilidades como DCV, DGI e DPOC, e com história de neoplasia (Tabela 7). Na análise multifatorial identificou-se apenas a idade, DPOC e história de neoplasia como preditores de maior mortalidade (Tabela 8). A influência destas variáveis na sobrevivência está ilustrada na figura 1.

Tabela 7 - Análise unifatorial de sobrevivência.

	Sig.
Idade	0,000
Sexo masculino	0,085
História tabágica	0,467
Envolvimento de 3 ou mais lobos	0,015
Bronquiectasias saculares	0,479
Espirometria anormal	0,046
<i>P. aeruginosa</i>	0,347
<i>S. aureus</i>	0,191
MRSA	0,041
MSSA	0,766
<i>S. pneumoniae</i>	0,248
DCV	0,009
DR	0,424
DGI	0,038
Asma	0,267
DPOC	0,010
Alcoolismo crónico	0,312
Doença neurológica	0,326
História de neoplasia	0,001
Tuberculose	0,688

Legenda: *P. aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*. *S. aureus* – *Staphylococcus aureus*. *S. pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*. MRSA – *Staphylococcus aureus* metilina resistente. MSSA – *Staphylococcus aureus* metilina sensível. DCV – Doença cardiovascular. DR – Doença renal. DGI – Doença gastrointestinal. DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica.

Tabela 8 - Análise multifatorial de sobrevivência.

	Hazard ratio	IC a 95%	Sig.
Idade	0,306	0,13-0,68	0,004
História de neoplasia	2,611	1,33-5,12	0,005
DPOC	1,996	1,00-3,97	0,049

Legenda: DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica.

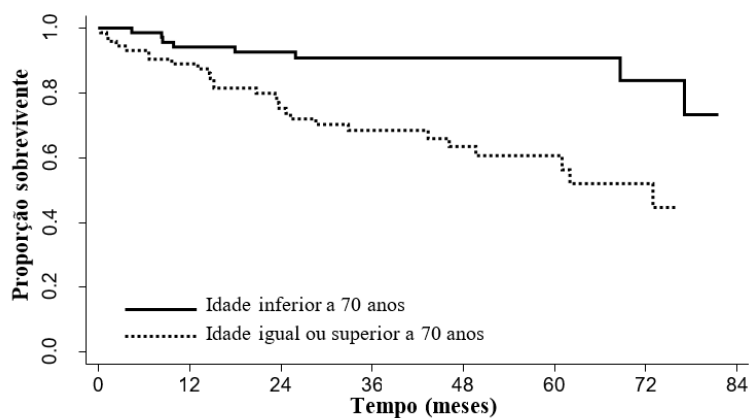
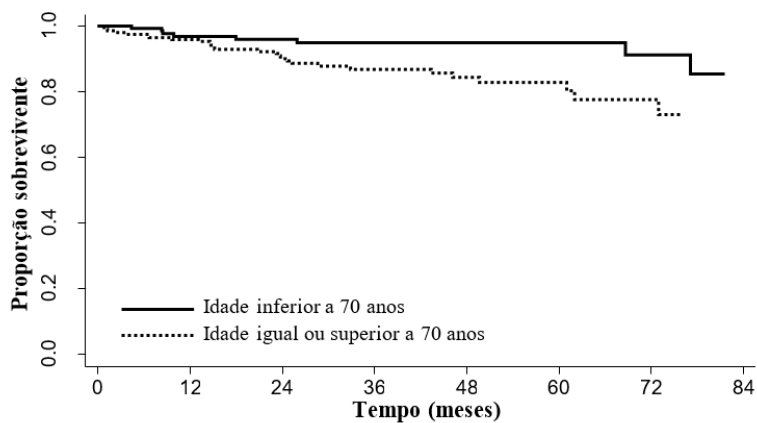
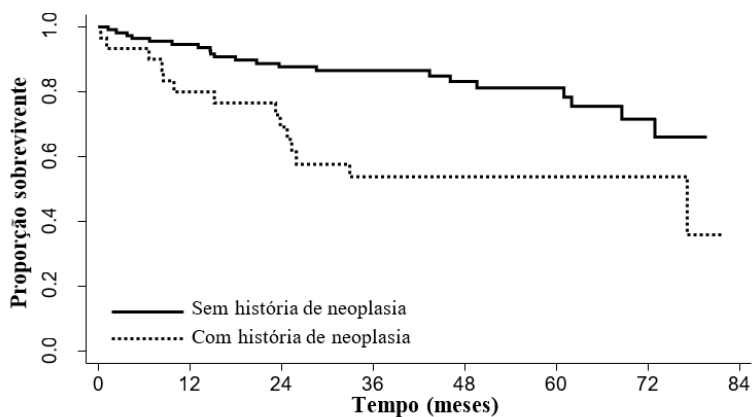
Gráfico 1 – Sobrevivência de acordo com a idade.**Gráfico 2** – Sobrevivência ajustada de acordo com a idade.**Gráfico 3** – Sobrevivência de acordo com presença de neoplasia.

Figura 1 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier. No gráfico 2, a sobrevivência por idade é ajustada aos antecedentes de neoplasia e de DPOC.

DISCUSSÃO

Este estudo caracterizou uma população idosa com bronquiectasias, comparando-a com um grupo de indivíduos mais jovens com o mesmo diagnóstico. Os principais achados foram uma maior prevalência de comorbidades nos doentes idosos, maior prevalência de tabagismo nos jovens e uma mortalidade superior nos idosos, mesmo quando ajustada às comorbidades e gravidade da doença. A idade não foi um preditor de internamentos de causa respiratória na análise multifatorial, e parece não haver declínio adicional da função respiratória em doentes idosos com bronquiectasias, relativamente aos mais novos.

A nossa amostra incluiu 146 doentes sem diferenças de distribuição entre os géneros. As bronquiectasias são classicamente descritas como sendo mais frequentes no sexo feminino, facto que é apoiado por vasta literatura (7, 8, 20, 22, 23). Outros estudos não encontraram esta diferença (4, 25, 26), o que pode ser explicado pela prevalência de doentes com DPOC, a qual é mais frequente no sexo masculino (4, 25). No nosso estudo foi encontrada DPOC em 65 doentes (44,5%).

Na comparação dos dois grupos de estudo, observou-se que apenas a proporção de fumadores ativos, a identificação de MRSA e a presença de comorbidades são significativamente diferentes entre os dois grupos. Como seria de esperar, os doentes com idade mais avançada apresentam mais comorbidades. Um dos problemas na população idosa é a incidência de patologia neoplásica, sendo que, caracteristicamente, a incidência de cancro aumenta com a idade. Estudos referem que atinge o seu máximo de incidência na faixa etária dos 75 aos 90 anos, e decresce depois dessa idade (25), o que pode constituir um artefacto provocado pela diminuição da taxa de diagnóstico nessas idades (26). Além disto, um estudo recente afirma haver maior incidência de neoplasias em doentes com bronquiectasias, nomeadamente neoplasia pulmonar, esofágica e hematológica (27). Por outro lado, um estudo

caso-controle demonstrou a relação inversa entre a presença de bronquiectasias e o desenvolvimento de neoplasia do pulmão, em doentes com DPOC (28), sugerindo as bronquiectasias como um fator protetor nesta situação. Seria assim de esperar que houvesse um aumento significativo da incidência de neoplasias nos doentes com idade mais avançada, o que não se verificou neste estudo. Nesta amostra existiam 30 doentes (20,6%) com história de neoplasia, 20 dos quais com idade ≥ 70 anos ($p > 0,05$, qui-quadrado). Embora estes resultados possam ser condicionados pela natureza retrospectiva do estudo, tal pode também ser explicado pela teoria de Yeon Wook Kim e colaboradores (28), que sugere que as bronquiectasias podem constituir um fator protetor em relação ao desenvolvimento de neoplasias. As neoplasias associam-se a mortalidade precoce, pelo que alguns doentes poderão não atingir as faixas etárias mais avançadas e não desenvolver bronquiectasias, influenciando a prevalência de doentes idosos com ambas as patologias.

As exacerbações são uma característica significativa das bronquiectasias, sendo definidas pela *British Thoracic Society* como alterações de um ou mais dos sintomas comuns de bronquiectasias (aumento do volume ou purulência da expectoração, agravamento da dispneia e/ou tosse, diminuição da função pulmonar, aumento da fadiga) ou o desenvolvimento de novos sintomas (febre, pleurisia, hemoptises, necessidade de tratamento com antibiótico) (29). Neste estudo não foi possível quantificar o número de exacerbações, devido à natureza retrospectiva. No entanto, foi avaliado o número de internamentos por patologia respiratória, os quais deverão corresponder em boa parte a exacerbações graves da doença. Observou-se um maior número de internamentos nos doentes idosos, sugerindo que estes têm mais frequentemente exacerbações graves, eventualmente contribuindo para a diminuição da sobrevivência. Da mesma forma, Amy E. Seitz e colaboradores demonstraram maior número de internamentos, associados a bronquiectasias, em doentes com mais de 60 anos (30).

Além da idade, demonstraram-se outros fatores com influência na taxa de internamentos. Todos os microrganismos identificados demonstraram aumentar o risco de internamento em doentes com bronquiectasias, sendo a influência mais significativa, a da infecção por *P. aeruginosa*. Também a maior extensão radiológica (≥ 3 lobos afetados) demonstrou aumentar o risco de internamento, o que está de acordo com a literatura (31). Na análise multivariada vimos que a identificação de MRSA e *P. aeruginosa*, a presença de DGI, o alcoolismo crónico, doença neurológica e o défice de imunoglobulinas, conferem um aumento do risco de internamento em doentes com bronquiectasias, o que pode sugerir que estas variáveis promovam também exacerbações com maior gravidade.

Segundo estudos recentes, a presença de défices de imunoglobulinas propiciam o desenvolvimento de infeções (32), sendo que, além de as infeções serem reconhecidas como fator etiológico de bronquiectasias, são também apontadas como uma complicação desta patologia (1). É reconhecido que determinados défices da imunidade estão na base do desenvolvimento de bronquiectasias, sendo a hipogamaglobulinémia adquirida o exemplo mais comum deste grupo (2). Neste estudo, conclui-se que a existência de défice de imunoglobulinas constitui um fator de risco para internamento ($p < 0,01$ na análise multifatorial por regressão linear), o que pode estar relacionado com a propensão destes indivíduos em desenvolver infeções, infeções estas que podem estar na origem dos internamentos/exacerbações.

Um dos assuntos mais discutidos na literatura prévia é o papel que a *P. aeruginosa* desempenha nas bronquiectasias. Vários estudos apontam a associação entre a infeção por este agente e doença mais grave, agravamento da função pulmonar, maior número de exacerbações e internamentos (22, 26, 34). Também neste estudo se conclui que a infeção por *P. aeruginosa* aumenta o risco de internamento por causa respiratória. Outros microrganismos são frequentemente encontrados em doentes com bronquiectasias, nomeadamente o *S. aureus*.

Não existem estudos prévios que avaliem a relação entre a infecção por MRSA e o risco de internamento, estando apenas documentado um aumento da mortalidade nesses doentes (31). Neste estudo, a identificação de MRSA foi a única que demonstrou diferença significativa entre os dois grupos, sendo mais frequentemente identificado em doentes com idade ≥ 70 anos. Demonstrou-se também que a identificação deste microrganismo foi o único fator microbiológico que apresentou influência significativa na sobrevivência ($p < 0,05$, log-rank). Por outro lado, não se encontrou relação entre a infecção por *P. aeruginosa* e a sobrevivência, o que não está de acordo com estudos anteriores (4, 32). Além disto, a presença de MRSA é um dos fatores associado a maior número de internamento, mantendo-se esta associação na análise multivariada. Estes resultados sugerem que a infecção por MRSA pode constituir um fator de risco para exacerbações. À semelhança do estudo de James D. Chalmers e colaboradores, conclui-se também que a infecção por MRSA constitui um fator de risco para mortalidade (31). Além disso, os resultados aqui apresentados sugerem que este microrganismo pode conferir especial risco de mortalidade em doentes idosos, já que este foi o único microrganismo que se demonstrou ser significativamente mais frequente nos doentes com idade ≥ 70 anos, e o único com influência significativa na sobrevivência, a qual foi significativamente inferior nos doentes com idade mais avançada.

A mortalidade global da nossa amostra foi de 39 em 146 doentes (26,7%) para uma mediana de seguimento de 38,65 meses. Este valor é superior a estudos prévios. Num estudo recente realizado na Bélgica, com um seguimento de 4 anos, a mortalidade foi de 16,3% (20), e noutro estudo, com seguimento de 5,2 anos, a mortalidade encontrada foi 20,4% (8). Por outro lado, os nossos resultados assemelham-se a um estudo em que a mortalidade foi de 29,7%, numa amostra de 91 doentes. Este estudo foi, no entanto, desenvolvido num período mais extenso - 13 anos (33). A sobrevivência encontrada nos doentes com idade ≥ 70 anos foi inferior (sobrevivência aos 36 meses de 68,0% vs 91,0%), o que está de acordo a literatura (4,

5, 21, 22). Para além da idade, demonstra-se maior mortalidade associada à extensão radiológica (≥ 3 lobos afetados), à presença de alterações na espirometria e de DPOC (4, 21, 22, 32). O padrão da espirometria mais frequente foi o obstrutivo ou misto (30,9%), à semelhança doutros estudos (22, 32). Não se identificaram diferenças significativas entre os dois grupos, quer, em relação aos valores da espirometria, quer quanto ao padrão da mesma, sugerindo que a função pulmonar nos idosos não sofre alterações ou declínio adicional em relação aos doentes mais novos. Miguel Martínez-Garcia e colaboradores demonstraram maior declínio da função pulmonar associado a colonização por *P. aeruginosa*, exacerbações graves e inflamação sistémica, o mesmo não se verificando em relação à idade (24).

Na análise multifatorial, os fatores encontrados com influência na mortalidade foram a presença de DPOC, história de neoplasia e idade avançada. Outro estudo refere, também, a idade e a presença de DPOC como fatores relevantes na mortalidade destes doentes (8). Por outro lado, estudos anteriores não têm em conta os antecedentes neoplásicos dos doentes. Existe um estudo prévio, que apenas avalia a incidência de cancro em doentes com bronquiectasias, afirmando que este grupo de doentes tem maior risco de desenvolver determinados tipos de neoplasias do que a população geral (27). Assim, nenhum estudo, até à presente data, demonstra a influência de antecedentes neoplásicos na mortalidade nestes doentes.

Este estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de estudo retrospectivo, com dados incompletos em algumas variáveis. O estudo das exacerbações foi restrito aos internamentos de causa respiratória, não sendo possível concluir quanto às exacerbações menos graves. Por fim, assumiu-se como data de diagnóstico a primeira referência à patologia no registo do doente, quer em notas de alta de internamento, quer no relatório da TC realizada, o que pode não ser sempre exato. Salienta-se no entanto que o estudo inclui uma população significativa de doentes, com distribuição homogénea nos dois grupos considerados. O estudo estatístico

realizado permitiu avaliar os efeitos da idade na mortalidade após ajuste aos principais fatores de gravidade.

Em conclusão, a mortalidade é superior nos doentes idosos com bronquiectasias, e estes experienciam mais internamentos de causa respiratória. Não se encontrou maior incidência de patologia neoplásica em idosos, sugerindo as bronquiectasias como fator protetor de desenvolvimento de neoplasias nesses doentes. A infecção por MRSA, *P. aeruginosa*, DGI, alterações neurológicas, alcoolismo crónico e défice de imunoglobulinas constituem fatores de risco para internamento. A análise multifatorial identificou a idade, DPOC e história de neoplasia como fatores preditores de mortalidade, e sugere-se a infecção por MRSA como um fator de risco de mortalidade adicional em doentes idosos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Carlos Robalo Cordeiro, pela amabilidade e por aceitar orientar este trabalho.

Ao Dr. Tiago M. Alfaro, pela disponibilidade, paciência e dedicação ao desenvolvimento deste trabalho.

À Dra. Célia Antunes, pela colaboração na escolha dos doentes.

Aos meus amigos, por estarem sempre presentes, pelo carinho e amizade, pela ajuda, por ouvirem e pelas tantas palavras de incentivo.

À minha família, pelo apoio incondicional, por acreditarem e me fazerem acreditar que tudo é possível. Em especial, à minha mãe, pela paciência, apoio e incentivo imensuráveis.

REFERÊNCIAS

1. O'Donnell AE. Bronchiectasis, Atelectasis, Cysts, and Localized Lung Disorders [Internet]. Twenty Fourth. Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition. Elsevier Inc.; 2011. 548-552 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00090-7>
2. Iseman MD, Chan ED. Bronchiectasis [Internet]. Fifth Edit. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier Inc.; 2010. 1023-1046 p. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416047100000420>
3. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128:739–45.
4. Altenburg J, Wortel K, van der Werf TS, Boersma WG. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. *Neth J Med* [Internet]. 2015;73(4):147–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25968285>
5. Morrissey BM, Harper RW. Bronchiectasis: sex and gender considerations. *Clin Chest Med* [Internet]. 2004 Jun [cited 2015 Dec 8];25(2):361–72. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523104000255>
6. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, Pathophysiologic, and Microbiologic Characterization of Bronchiectasis in an Aging Cohort ". *Chest*. 1995;108:955–61.
7. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* [Internet]. 2012;142(2):432–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3425339&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective cohort analysis. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;108(2):287–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.12.015>
9. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;104(7):981–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.022>

10. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron Respir Dis*. 2012;9(1):63–7.
11. Miniño AM. Death in the United States, 2011. NCHS data brief, no 115 [Internet]. 2013;(115):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742756> \ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500292>
12. Vaz Fragoso CA, Gill TM. Respiratory Impairment and the Aging Lung: A Novel Paradigm for Assessing Pulmonary Function. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2012;67A(3):264–75. Available from: <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/gerona/qlr198>
13. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. The aging lung. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1489–96.
14. Kim J, Davenport P, Sapienza C. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(3):361–6.
15. Ramly E, Kaafarani HM a., Velmahos GC. The Effect of Aging on Pulmonary Function. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2015;95(1):53–69. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610914001649>
16. PORDATA - Base de Dados de Portugal [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 10]. p. 1–4. Available from: <http://www.pordata.pt/Portugal>
17. Evans S a, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead M a. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* [Internet]. 1996;9(8):1601–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8866579>
18. Shah PL, Mawdsley S, Nash K, Cullinan P, Cole PJ, Wilson R. Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* [Internet]. 1999;14(6):1340–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10624764
19. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden R a., et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 I):1277–84.
20. Onen ZP, Eris Gulbay B, Sen E, Akkoca Yildiz Ö, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(7):1390–7.

21. Kadowaki T, Yano S, Wakabayashi K, Kobayashi K, Ishikawa S, Kimura M, et al. An analysis of etiology, causal pathogens, imaging patterns, and treatment of Japanese patients with bronchiectasis. *Respir Investig* [Internet]. Elsevier; 2015;53(1):37–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212534514001075>
22. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2006;100(12):2183–9.
23. Anwar G a., McDonnell MJ, Worthy S a., Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;107(7):1001–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.013>
24. Martínez-García MA, Soler-Cataluña J-J, Perpiñá-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.
25. Harding C, Pompei F, Wilson R. Peak and decline in cancer incidence, mortality, and prevalence at old ages. *Cancer*. 2012;118(5):1371–86.
26. Pedersen JK, Engholm G, Skytthe A, Christensen K. Cancer and aging: Epidemiology and methodological challenges. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2016;55(sup1):7–12. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2015.1114670>
27. Chung W-S, Lin C-L, Lin C-L, Kao C-H. Bronchiectasis and the risk of cancer: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2015;69(6):682–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijcp.12599>
28. Press D. The association between combined non-cystic fibrosis bronchiectasis and lung cancer in patients with chronic obstructive lung disease. 2015;873–9.
29. Pasteur MC, Bilton D, Hill a. T. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(Suppl 1):i1–58.
30. Seitz AE, Olivier KN, Steiner C a., De Oca RM, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010;138(4):944–9.
31. 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.

32. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, Guazzi V, Soresina A, Meini A, et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005;115(2):412–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674904030532>
33. 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.
34. 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.