



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Simone Paulo Mateus

**Análise de sobrevida e fatores de risco para óbito em pacientes adultos com
bronquiectasias não fibrocísticas acompanhados em um ambulatório
especializado**

Rio de Janeiro

2022

Simone Paulo Mateus

Análise de sobrevida e fatores de risco para óbito em pacientes adultos com bronquiectasias não fibrocísticas acompanhados em um ambulatório especializado

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Lopes Rufino Alves

Coorientador: Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M425 Mateus, Simone Paulo.

Análise de sobrevida e fatores de risco para óbito em pacientes adultos com bronquiectasias não fibrocísticas acompanhados em um ambulatório especializado / Simone Paulo Mateus – 2022.

114f.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Lopes Rufino Alves

Coorientador: Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Pulmões - Doenças - Teses. 2. Bronquiectasia - Teses. 3. Qualidade de vida - Teses. 4. Mortalidade - Teses. I. Alves, Rogério Lopes Rufino. II. Tura, Bernardo Rangel. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.233-007.64

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Simone Paulo Mateus

**Análise de sobrevida e fatores de risco para óbito em pacientes adultos com
bronquiectasias não fibrocísticas acompanhados em um ambulatório especializado**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 10 de junho de 2022.

Coorientador: Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura
Instituto Nacional de Cardiologia

Banca Examinadora: _____
Prof. Dr. Rogério Lopes Rufino Alves (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Thiago Prudente Bartholo
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Cláudia Henrique da Costa
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Antônio Monteiro da Silva Chibante
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Marisa da Silva Santos
Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Dilma, exemplo de força e perseverança. À minha filha, Ana Clara, pessoa que faz a diferença em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para enfrentar mais esse desafio.

Ao meu orientador, professor Dr. Rogério Rufino, pela confiança neste trabalho, disponibilidade, apoio, compreensão e por todo ensinamento transmitido durante essa jornada, essencial à construção desta pesquisa.

Ao professor Dr. Bernardo Tura pela ajuda no desenvolvimento do estudo e por compartilhar seus conhecimentos.

Aos meus pais por sempre torcerem pelas minhas conquistas. Em especial minha mãe, por redirecionar meu caminho quando a insegurança fizera-se presente, pelos conselhos e por cada palavra de incentivo.

À minha filha pelo seu amor, por sua compreensão ao me acompanhar durante os plantões e também o esforço em assistir comigo às aulas do doutoramento.

Aos meus irmãos por todo o apoio. Em especial, à Valéria que sempre foi a maior incentivadora nos estudos e à Luís Fernando pelo carinho e amparo nos momentos difíceis.

À enfermeira Janaína pelo incentivo e auxílio nos primeiros passos do projeto.

Aos meus amigos, em especial à minha querida amiga Angela, pela ajuda e constante motivação.

À equipe de Enfermagem do Ambulatório Central, particularmente à enfermeira Lúcia Pierantoni, pela compreensão, carinho e apoio.

À equipe multiprofissional do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro, com destaque do Ambulatório de Bronquiectasias não fibrocísticas, pela confiança e disponibilidade que me proporcionaram.

Aos pacientes que se dispuseram a participar da pesquisa, tornando possível a sua realização.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PGCM) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) pela atenção e apoio.

E, a todos que contribuíram diretamente ou indiretamente para o desenvolvimento desta pesquisa.

Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante.

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

MATEUS, Simone Paulo. **Análise de sobrevida e fatores de risco para óbito em pacientes adultos com bronquiectasias não fibrocísticas acompanhados em um ambulatório especializado**. 2022. 103 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

As bronquiectasias são dilatações permanentes das vias aéreas em decorrência de várias doenças que afetam o pulmão. Há destruição da parede brônquica e manifestações clínicas poderão surgir em quaisquer fases da vida. Com o intuito de avaliar a qualidade de vida (QV) e identificar fatores de risco associados com a mortalidade em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas (BNFC), a presente tese realizou um estudo de coorte, de um único centro, compreendendo 120 pacientes com BNFC acompanhados regularmente entre janeiro 2017 a junho 2020. Cem pacientes com BNFC foram atendidos presencialmente, ou por telefone, a cada 3 meses, no 1º ano, e todos foram acompanhados por três anos para o estudo de sobrevida. O sistema descritivo EQ-5D-3L e a escala analógica visual (EQ-EAV) foram aplicados em dois momentos do estudo, no início e ao fim do 1º ano. Variáveis como exacerbação, atendimentos em emergências, comorbidades, hemoptise, colonização das vias aéreas, hospitalizações dentro outras foram anotadas no 1º ano de acompanhamento e analisadas após três anos usando o modelo de risco proporcional de Cox para sobrevida. Foi elaborada uma tese na forma de dois artigos científicos produzidos como resultados. De 100 pacientes, 99 completaram o estudo, sendo 72% de mulheres. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) medida pelo EQ-5D-3L foi 0,545 e 0,589, respectivamente, no início (basal) e após um ano. A mortalidade por todas as causas foi de 10,8%. As análises multivariadas ajustadas mostraram que os principais preditores para mortalidade foram sexo feminino (aHR: 8,14; IC 95%: 2,39-27,78; $p = 0,0001$), tabagismo (aHR: 22,46; IC 95%: 2,03-74; $p = 0,011$), diabetes (aHR: 3,92; IC 95%: 1,09-14,10; $p = 0,037$), doença pulmonar obstrutiva crônica (aHR: 4,03; IC 95%: 1,28-12,74; $p = 0,018$), visitas à emergência (aHR: 36,77; IC 95%: 4,10-330,14; $p = 0,001$), uso de antibióticos para exacerbações (aHR: 11,17; IC 95%: 2,25-55,48; $p = 0,003$), mudança da cor da expectoração (aHR: 8,19; IC 95%: 2,45-27,38; $p = 0,001$), exacerbação (aHR: 3,78; IC 95%: 1,05-13,65; $p = 0,042$), volume expiratório forçado no 1º segundo (aHR: 6,51; IC 95%: 1,60-26,46; $p = 0,009$), capacidade vital forçada (aHR 36,17; IC 95%: 5,72-228,59; $p = 0,0001$), ausência de fisioterapia (aHR 41,32; IC 95%: 4,97-343,68; $p = 0,001$), ausência de vacinação contra pneumococos (aHR: 7,00; IC 95%: 2,90-24,48; $p = 0,002$), mobilidade (EQ-5D-3L) (aHR: 5,57; IC 95%: 1,46-21,21; $p = 0,012$) e autoavaliação do estado de saúde (EQ- EAV) (aHR: 4,41; IC 95%: 1,33-14,59; $p = 0,015$). Como conclusões, os pacientes com BNFC tem reduzida qualidade de vida e múltiplos fatores podem contribuir desfavoravelmente para a evolução clínica, sendo que alguns destes podem ser identificados precocemente e tratados preventivamente.

Palavras-chave: Bronquiectasias. Qualidade de vida. EQ-5D-3L. Comorbidades. Mortalidade.

ABSTRACT

MATEUS, Simone Paulo. **Analysis of survival and risk factors for death in adult patients with noncystic fibrosis bronchiectasis followed up at a specialized outpatient clinic.** 2022. 103 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Bronchiectasis is permanent dilatation of the airways due to various diseases that affect the lung. There is destruction of the bronchial wall and clinical manifestations may appear at any stage of life. In order to assess quality of life (QoL) and identify risk factors associated with mortality in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB), the present thesis conducted a single-center, cohort study comprising 120 patients with NCFB followed regularly from January 2017 to June 2020. One hundred patients with NCFB were seen face-to-face, or by phone, every 3 months in the 1st year, and all were followed up for three years for the survival study. The EQ-5D-3L descriptive system and the visual analog scale (EQ-VAS) were applied at two time points in the study at the beginning and at the end of the 1st year. Variables such as exacerbation, emergency room visits, comorbidities, hemoptysis, airway colonization, hospitalizations, and others were noted at the 1st year of follow-up and analyzed after 3 years using the Cox proportional hazards model for survival. A thesis in the form of two scientific articles was produced as results. Of 100 patients, 99 completed the study, 72% were women. Health-related quality of life (HRQL) measured by the EQ-5D-3L was 0.545 and 0.589 at baseline and after one year, respectively. All-cause mortality was 10.8%. Adjusted multivariate analyses showed that the main predictors for mortality were female sex (aHR: 8.14; 95% CI: 2.39-27.78; $p = 0.0001$), smoking (aHR: 22.46; 95% CI: 2.03-74; $p = 0.011$), diabetes (aHR: 3.92; 95% CI: 1.09-14.10; $p = 0.037$), chronic obstructive pulmonary disease (aHR: 4.03; 95% CI: 1.28-12.74; $p = 0.018$), emergency department visits (aHR: 36.77; 95% CI: 4.10-330.14; $p = 0.001$), antibiotic use for exacerbations (aHR: 11.17; 95% CI: 2.25-55.48; $p = 0.003$), sputum color change (aHR: 8.19; 95% CI: 2.45-27.38; $p = 0.001$), exacerbation (aHR: 3.78; 95% CI: 1.05-13.65; $p = 0.042$), forced expiratory volume in 1st second (aHR: 6.51; 95% CI: 1.60-26.46; $p = 0.009$), forced vital capacity (aHR 36.17; 95% CI: 5.72-228.59; $p = 0.0001$), absence of physical therapy (aHR 41.32; 95% CI: 4.97-343.68; $p = 0.001$), absence of pneumococcal vaccination (aHR: 7.00; 95% CI: 2.90-24.48; $p = 0.002$), mobility (EQ-5D-3L) (aHR: 5.57; 95% CI: 1.46-21.21; $p = 0.012$), and self-rated health status (EQ-VAS) (aHR: 4.41; 95% CI: 1.33-14.59; $p = 0.015$). As conclusions, patients with NCFB have reduced quality of life and multiple factors may contribute unfavorably to clinical evolution, some of which can be identified early and treated preventively.

Keywords: Bronchiectasis. Quality of life. EQ-5D-3L. Comorbidities. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Principais condições associadas ao surgimento de bronquiectasias.....	25
Figura 1 -	Abordagens terapêuticas nas bronquiectasias não fibrocísticas.....	30
Tabela 1 -	Composição descritiva do EQ-5D-3L: domínios, níveis de agravos e pontuação.....	32
Quadro 2 -	Fatores relacionados à mortalidade em pacientes com bronquiectasias.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPA	Aspergilose broncopulmonar alérgica
aHR	Razão de risco ajustado (<i>hazard ratio - HR</i>)
BiPAP	Pressão positiva das vias aéreas em dois níveis
BNFC	Bronquiectasias não fibrocísticas (<i>non-cystic fibrosis bronchiectasis - NCFB</i>)
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CID-10	10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças
CVF	Capacidade vital forçada
DLco	Capacidade de difusão ao monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença respiratória crônica
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
EAV	Escala analógica visual (<i>visual analogue scale - VAS</i>)
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fibrose cística
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corpórea
MNT	Micobactérias não tuberculosas
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
MS	Ministério da Saúde
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio reduzido
PCR	Reação em cadeia de polimerase (<i>polymerase chain reaction</i>)
QV	Qualidade de vida (<i>quality of life - QoL</i>)
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde (<i>health-related quality of life - HRQL</i>)
RJ	Rio de Janeiro
RX	Raio X
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>

SSB	Síndrome sinobrônquica
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral (<i>tumor necrosis factor</i>)
UERJ	Universidade do estado do Rio de Janeiro
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEF ₁ /CVF	Relação entre VEF ₁ /CVF
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE SÍMBOLOS

()	Parênteses
/	Dividido por
%	Porcentagem
±	Mais ou menos
kg	quilograma
m ²	Metro quadrado
>	Maior que
=	Igual a
mL	Mililitro
L	Litro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	14
1	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
1.1	Conceito.....	16
1.2	Eventos históricos da bronquiectasia.....	16
1.3	Epidemiologia.....	18
1.4	Fisiopatologia.....	20
1.5	Abordagem diagnóstica.....	22
1.5.1	<u>Investigação etiológica das bronquiectasias.....</u>	22
1.5.2	<u>Avaliação funcional respiratória.....</u>	26
1.5.3	<u>Microbiologia.....</u>	27
1.6	Apresentação clínica.....	28
1.7	Abordagens terapêuticas.....	29
1.8	Qualidade de vida.....	30
1.9	Mortalidade.....	32
2	OBJETIVOS	36
2.1	Objetivo geral.....	36
2.2	Objetivos específicos.....	36
3	METODOLOGIA.....	37
3.1	Desenho do estudo.....	37
3.2	Seleção e tamanho amostral.....	37
3.3	Critérios de elegibilidade.....	37
3.3.1	<u>Critérios de inclusão.....</u>	37
3.3.2	<u>Critérios de exclusão.....</u>	38
3.4	Aspectos Éticos.....	38
3.5	Coleta de dados.....	38
3.6	Análise estatística.....	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	40

4.1	Estudo 1 – Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year (Artigo publicado).....	41
4.2	Estudo 2 – Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up (Artigo publicado).....	55
	CONCLUSÃO.....	66
	REFERÊNCIAS.....	75
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética.....	76
	ANEXO B – Instrumento de qualidade de vida (EQ-5D-3L versão em papel).....	79
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	83
	APÊNDICE B – Instrumento de coleta de dados inicial.....	86
	APÊNDICE C – Instrumento de coleta de dados (<i>follow-up</i> 3 meses).....	90
	APÊNDICE D – Instrumento de coleta de dados (<i>follow-up</i> 6 meses).....	92
	APÊNDICE E – Instrumento de coleta de dados (<i>follow-up</i> 9 meses).....	94
	APÊNDICE F – Instrumento de coleta de dados (<i>follow-up</i> 12 meses).....	96
	APÊNDICE G – Folder (Intervenção Educativa sobre Bronquiectasias).....	99
	APÊNDICE H – Publicação artigo 1: Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year.....	101
	APÊNDICE I – Publicação artigo 2: Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up.....	109

INTRODUÇÃO

Bronquiectasias, às vezes, mencionadas como bronquiectasias não fibrocísticas (BNFC), em geral resultam de uma infecção¹ ou outra condição² que danifica as paredes das vias aéreas, levando-as à dilatação anormal e permanente³. Nas últimas décadas, tem sido diagnosticada com maior frequência, em decorrência do aprimoramento na técnica de diagnóstico⁴. Conjectura-se que a bronquiectasia seja a terceira condição respiratória mais frequente dentre as doenças crônicas das vias aéreas, ficando atrás apenas da asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁵, embora sua prevalência não esteja bem contabilizada em todo o mundo. Até o momento, o conhecimento epidemiológico sobre bronquiectasia no Brasil é limitado, não há um banco de dados, e os dados nacionais sobre mortalidade podem estar subestimados, já que são derivados apenas de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS)⁶. No entanto, presume-se que o número de casos de bronquiectasia seja elevado em nossa população, sobretudo em função da alta incidência e prevalência de tuberculose (TB) pulmonar no Brasil⁷, que pode desenvolver as bronquiectasias como sequela da doença.

Recentemente, a bronquiectasia tem sido abordada como uma doença complexa e heterogênea^{8, 9}, um único parâmetro é insuficiente para avaliar sua gravidade e prognóstico, sendo necessária uma abordagem multidimensional¹⁰. A maioria dos pacientes pode apresentar obstrução crônica ao fluxo de ar^{11, 12} que tende a aumentar ao longo dos anos¹³, infecções respiratórias recorrentes^{11, 13} e comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)^{14,15}. Em uma investigação sobre os fatores associados à bronquiectasia na população coreana, Yang et al¹⁶ constataram que os pacientes com bronquiectasias apresentavam mais sintomas respiratórios, atividade física limitada e diminuição da qualidade de vida do que a população em geral.

As exacerbações são recorrentes, podendo se apresentar de diferentes maneiras e estão correlacionadas ao pior prognóstico da doença^{17, 18}. A bronquiectasia está associada à significativa morbidade e mortalidade^{19, 20}, refletindo grande impacto que não se restringe apenas sobre os custos dos serviços de saúde^{21, 22}, mas também sobre os aspectos sociais¹⁶, sendo objeto de preocupação para a saúde pública²³. Weycker et al²², mostraram em um estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) que os custos do tratamento por pacientes

com bronquiectasias foram superiores ao gasto com as doenças cardíacas e DPOC. A coexistência de comorbidades piora o prognóstico e pode ser um fator de risco para a mortalidade²⁴. Estudos destacam que a bronquiectasia associada à DPOC é comum^{25, 26} e resulta em pior controle da doença, infecções mais persistentes, internações prolongadas e mais onerosa^{22, 27}.

Na presente tese, será apresentada a evolução da sobrevida de uma coorte de pacientes com bronquiectasias em acompanhamento ambulatorial em uma instituição terciária durante 3 anos.

A proposição deste estudo justifica-se em consideração a um problema de saúde pública mundial e uma notável escassez de estudos de sobrevida em pacientes com bronquiectasia na população brasileira. Além disso, elevado número de morte associado à bronquiectasias tem sido relatado e os potenciais fatores de risco que afetam à mortalidade faltam ser mais bem elucidados.

Neste sentido, esta tese propõe contribuir para otimizar o conhecimento dos profissionais sobre a condição, a fim de identificar precocemente grupos de pacientes com bronquiectasias suscetíveis a evoluir para um desfecho desfavorável e garantir intervenções personalizadas que visam melhorar a qualidade de vida (QV) e a sobrevida desses pacientes.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Conceito

Etimologicamente, o termo bronquiectasia é uma composição de duas palavras de origem grega *bronkhia* que significa brônquios e *ektasis* significa dilatação²⁸. As bronquiectasias são definidas como uma doença crônica das vias aéreas, evidenciadas por dilatações anormais e permanentes de um ou mais brônquios, em decorrência da destruição dos componentes elásticos e musculares de suas paredes^{3,29}.

Essa condição patológica pode acometer o indivíduo em quaisquer fases da vida¹⁹. Geralmente, sua prevalência aumenta com a idade^{30,31}. Outra tendência observada, a doença é mais comum em mulheres do que em homens^{32,33}. As bronquiectasias são estabelecidas através do código J47 da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)³⁴.

1.2 Eventos históricos da bronquiectasia

Em 1819, o médico francês René Théophile Hyacinthe Laennec, publicou a obra intitulada “De l'auscultation médiate ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration”³, na qual ele relata a sua descoberta (estetoscópio) e a correlação dos sons corporais com lesões anatômicas observadas no post mortem. Laennec³ fez a primeira descrição compatível com bronquiectasia, dilatação de um ou mais brônquios com presença de secreção.

Posteriormente, surgiram diversas teorias que tentavam explicar a origem das dilatações brônquicas. Em 1834, Andral presumia que se a inflamação crônica dos brônquios poderia causar o estreitamento e a obliteração brônquica, também poderia provocar dilatações dos brônquios³⁵. Reynaud³⁶, em 1835, observou que quando os brônquios menores se tornavam obliterados, estes tendiam a produzir dilatações nos tubos maiores adjacentes. Em 1843, Rilliet

e Barthez reconheceram a dilatação aguda em crianças e relataram dilatação crônica frequente em idosos. Defendiam que as dilatações brônquicas eram originadas na presença de inflamação da membrana mucosa, secreção abundante e impermeabilidade do tecido circundante³⁵. Para Cruveilhier, 1852, a bronquite crônica e os esforços da tosse estão mais relacionados à dilatação do que o acúmulo de produtos secretados³⁵. Grancher, em 1878, afirmava ser padrão encontrar dilatações brônquicas em pacientes com tuberculose³⁵.

Embora a doença tenha sido descrita por Laennec, o termo bronquiectasia foi introduzido na literatura médica somente em 1846, por Karl Ewald Hasse³⁷, no livro “An anatomical description of the disease of the organs of circulation and respiration”.

Em 1897, Gustav Killian, realizou o primeiro exame direto das vias aéreas ao remover um corpo estranho no brônquio principal direito de um paciente, por isso, é considerado o criador e pai da broncoscopia³⁸. Chevalier Jackson, considerado o grande promotor da broncoscopia, idealizou o primeiro broncoscópio com iluminação distal, aperfeiçoou técnicas e desenvolveu novos instrumentos que contribuíram no manejo das doenças broncopulmonares³⁸.

Após a virada do século, as inovações e os aprimoramentos aplicados à cirurgia torácica contribuíram para a terapia de algumas doenças pulmonares. Na Alemanha, em 1901, Lothar Heidenhain realizou com sucesso a primeira lobectomia para tratamento de bronquiectasia³⁸.

Novos métodos e técnicas radiológicas foram implementados para melhorar a visualização do trato respiratório. Em 1917, nos EUA, as primeiras tentativas de usar uma substância opaca aos raios X (RX) fracassaram. Entretanto, em 1922, Sicard e Forestier realizaram com sucesso a primeira broncografia *in vivo* através da introdução do contraste lipiodol no brônquio principal, método que permitiu visualizar imagens compatíveis com bronquiectasias³⁹.

Em 1950, a médica patologista Lynne MacArthur Reid⁴⁰ correlacionou as imagens encontradas nas broncografias com os achados de tecido pulmonar e propôs uma classificação anátomo-radiográfica para a bronquiectasia: cilíndricas, varicosas e císticas. Pode-se dizer que a broncografia foi um dos avanços mais significativos para o diagnóstico da bronquiectasia. No entanto, é um método invasivo e que apresenta risco de reações alérgicas ao contraste.

Outro grande progresso no estudo da patogenia foi realizado por Whitwell⁴¹, em 1952, ao fundamentar seu trabalho com 200 peças cirúrgicas de pacientes com bronquiectasias. O estudo demonstrou que uma variedade de condições diferentes desenvolvia bronquiectasia e

que a bronquiectasia era um processo inflamatório destrutivo. Também foi estabelecido três formas de bronquiectasia: folicular, sacular e atelectásica.

Em 1984, estudando mais de 300 pacientes com sepse brônquica crônica, Cole⁴² sugeriu uma nova hipótese para a patogênese da bronquiectasia, “círculo vicioso”.

Naidich et al⁴³, em 1982, descreveram os primeiros achados tomográficos de bronquiectasia estudando 6 pacientes. Eles concluíram que a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax é um método de imagem mais preciso na identificação e extensão da doença.

Outro marco na história da bronquiectasia foi a substituição da broncografia pela TCAR como método de escolha para diagnóstico após suspeita clínica^{44, 45}.

1.3 Epidemiologia

No passado, a bronquiectasia foi referida como uma doença órfã^{46, 47}, uma condição rara, que afetava uma pequena percentagem da população. Atualmente, tem-se observado uma significativa prevalência de bronquiectasias resultante da maior capacidade de diagnóstico. Eastham et al⁴⁸ atribuíram ao advento da TCAR o aumento de 10 vezes mais no diagnóstico de bronquiectasias em crianças. De acordo com estudos publicados^{43, 49}, provavelmente a introdução de técnicas radiológicas mais avançadas impulsionou o aumento na incidência da bronquiectasia.

Estudo realizado nos Estados Unidos, entre 1999 e 2001, estimou que 110.000 adultos acima de 18 anos realizaram tratamento para bronquiectasia, uma taxa de 52,3 casos por 100.000 habitantes, com acentuada prevalência em mulheres e idosos²¹. Em outro estudo que incluiu adultos com idade ≥ 65 anos, no período de 2000 a 2007, mostrou um crescimento anual de 8,74% na prevalência de bronquiectasia²⁰. Os resultados deste estudo também indicaram que em 2007, cerca de 190.000 indivíduos com 65 anos ou mais tinham a doença nos Estados Unidos. Em um estudo mais recente, ao analisarem uma coorte retrospectiva com idade ≥ 18 anos, Weycker et al⁵⁰ descreveram que entre 340.000 a 522.000 adultos norte-americanos realizaram tratamento anual para bronquiectasia, com alta prevalência para mulheres (67%)

acima de 65 anos (76%). Os resultados também demonstraram uma incidência de 70.000 casos em 2013.

No Reino Unido, estudos^{20, 51} registraram aumento acentuado na incidência, prevalência e mortalidade em bronquiectasias nos últimos anos. A prevalência da doença foi maior na população idosa e em mulheres. Em 2012, a estimativa que havia 212.000 indivíduos diagnosticados com bronquiectasias, dos quais 1.567 morreram da doença durante o decorrer do ano⁵¹.

Na Alemanha, um estudo⁵² mostrou uma tendência crescente na admissão hospitalar associada às bronquiectasias, principalmente, em indivíduos com diagnóstico coexistente com DPOC e em mulheres, registrando uma taxa geral de 8,9 para 10,6 hospitalizações relacionadas à bronquiectasia por 100.000 habitantes de 2005 a 2011. Ringshausen et al⁵³ estimaram que 53.807 indivíduos alemães foram diagnosticados com bronquiectasia, com taxa de prevalência de 67 casos por 100.000 habitantes 2013.

Estudos realizados no sul da Europa encontraram estimativas epidemiológicas significativamente distintas, porém, semelhantes quanto ao aumento da prevalência de bronquiectasia em homens do que em mulheres^{54, 55}. Na Catalunha, foram registrados 362 casos por 100.000 indivíduos e incidência de 48,1 casos por 100.000, em 2012⁵⁴. Enquanto que, em 2015 na Itália, foi estimada uma prevalência de 163 casos por 100.000 habitantes e uma incidência de 16,3 por 100. 000 indivíduos-ano⁵⁵.

Na Coreia do Sul, Choi et al⁵⁶ identificaram 464 casos de bronquiectasia por 100.000 habitantes em 2012 e 480 casos em 2017. A prevalência foi maior em mulheres e aumenta com a idade. Outro recente estudo coreano relata uma incidência de bronquiectasia de 147-229 casos por 100.000 indivíduos, entre 2005 e 2013⁵⁷. Esse estudo também sugere que o controle da TB pode contribuir para a redução de incidência de bronquiectasia em países com alta carga de tuberculose.

No Brasil, algumas informações de base populacional são disponibilizadas através de boletim epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde (MS). Publicação recente sobre doenças respiratórias crônicas (DRC) identificou redução da taxa de internação hospitalar e de mortalidade entre 2003 a 2013⁶. Foram registradas 6.876.361 hospitalizações no SUS por DRC, taxa de 329,0 internações por 100.000 habitantes. Durante o período, a taxa de internação hospitalar diminuiu de 434,4 em 2003 para 241,8 em 2013 por 100.000 habitantes, redução de

44,3%. A taxa de internação hospitalar por doenças obstrutivas reduziu de 306,5/100.000 habitantes em 2003 para 130,9/100.000 em 2013, enquanto, as hospitalizações associadas à bronquiectasia diminuíram de 2,0/100.000 em 2003 para 0,9/100.000 habitantes em 2013⁶. Esses achados, provavelmente subestimam a carga geral da bronquiectasia, uma vez que emprega dados provenientes apenas de hospitalizações^{6, 52} associadas à doença e por ser comum a presença de bronquiectasias em exames tomográficos de pacientes com DPOC^{58, 59}. No entanto, acredita-se que a prevalência e a incidência de bronquiectasia sejam elevadas em indivíduos brasileiros, principalmente, devido à alta incidência de TB pulmonar (coeficiente de incidência de 33,5/100.000 habitantes em 2017)⁷ e de infecções respiratórias graves na infância, uma vez que, são condições associadas com bronquiectasias⁴⁵. Corroborando com essa hipótese, estudos recentes enfatizam a elevada predominância de bronquiectasia por lesões residuais de TB em países com alta carga de tuberculose pulmonar^{57, 60}. Estudo retrospectivo e multicêntrico de seis coortes da América Latina, com participação de quatro coortes do Brasil, encontrou bronquiectasia pós-infecciosa (incluindo infecção prévia por TB) em 40,3% dos casos como causa subjacente⁶¹. A tuberculose e outras infecções virais ou bacterianas foram as causas mais frequentemente relatadas em estudos com pequenas amostras realizados no Brasil⁶²⁻⁶⁵.

1.4 Fisiopatologia

A teoria mais aceita é de ciclo que se autoperpetua, “hipótese do círculo vicioso” proposta por Cole, onde infecção transmural, inflamação e ação enzimática promove destruição irreversível das paredes dos brônquios e bronquíolos⁴².

Independentemente das múltiplas condições associadas com a bronquiectasia, o insulto infeccioso e a alteração no mecanismo de defesa pulmonar são fatores desencadeantes necessários para uma série de eventos no desenvolvimento de bronquiectasias^{49, 66}. Após uma injúria tecidual, há uma reação inflamatória responsável pelo dano estrutural inicial. Essa reação inflamatória envolve o recrutamento de neutrófilos e linfócitos T, levando a liberação de elastase, colagenase e outros marcadores inflamatórios. Ocorre liberação de interleucina-8,

fator de necrose tumoral (TNF) e prostanóides pelos macrófagos e células epiteliais^{41, 67}. A mudança na estrutura das vias aéreas resulta em perda do transporte mucociliar, favorecendo a retenção de secreção. Frequentemente, o lúmen das vias é preenchido por exsudato mucopurulento com neutrófilos e macrófagos⁶⁸. O acúmulo de muco torna as vias suscetíveis à colonização microbiana e predispõe à nova infecção e inflamação brônquica, causando mais dano estrutural às vias aéreas. O ciclo se repete contribuindo para a progressão da doença, “hipótese do círculo vicioso”⁴².

A bronquiectasia pode ser localizada ou focal, quando ocorre comprometimento restrito a um único segmento ou lobo pulmonar. Normalmente, resulta de uma obstrução localizada das vias aéreas causada por bloqueio luminal, compressão extrínseca por linfonodomegalia ou por distorção brônquica. Entretanto, se o comprometimento envolver vários segmentos ou lobos pulmonares, unilateralmente ou bilateralmente, o processo é denominado difuso. A bronquiectasia difusa frequentemente se desenvolve em indivíduo com doença congênita ou em associação com doenças sistêmicas^{66, 67}.

Estudos baseados nas alterações patológicas relataram diversas classificações das bronquiectasias. Moll⁶⁹ definiu cinco tipos de bronquiectasia: uniforme, tubular ou cilíndrica, fusiforme ou em dedo de luva, globular ou sacular e moniliforme ou semelhante a gota. Whitwell⁴¹ classificou a bronquiectasia em folicular, sacular e atelectásica. Lynne Reid⁴⁰ categorizou três tipos de bronquiectasia baseada no grau de dilatação e na gravidade da obliteração dos brônquios. A classificação de Reid é a mais aceita e utilizada entre os pesquisadores. Bronquiectasia cilíndrica ou tubular é caracterizada por contornos regulares e discretamente dilatada dos brônquios. Na bronquiectasia varicosa os brônquios estão mais dilatados e com calibre irregular, conseqüente à presença de saculações intercaladas com zonas de estreitamento. Descrita como a forma mais grave, a bronquiectasia cística ou sacular apresenta dilatação brônquica com saculações periféricas⁴⁰.

1.5 Abordagem diagnóstica

A investigação diagnóstica de bronquiectasia deve ser realizada, principalmente, em indivíduos com tosse crônica com ou sem expectoração, história de infecções respiratórias frequentes na infância, tuberculose pulmonar prévia e paciente com suspeita de DPOC não tabagistas²⁹. Na maioria das vezes, o diagnóstico é tardio, muitos pacientes convivem com a doença por décadas devido a uma série de fatores, incluindo dificuldade de acesso aos serviços de saúde, limitação na disponibilidade da TCAR, desconhecimento do profissional de saúde e erro de diagnóstico.

Embora a TCAR de tórax seja necessária para confirmar o diagnóstico de bronquiectasia^{43, 70, 71}, a radiografia convencional de tórax é usualmente, o primeiro método de imagem para avaliar pacientes suspeitos com manifestações respiratórias. No entanto, esse método é considerado inespecífico em muitos casos de bronquiectasia⁷², possui uma sensibilidade moderada (88%) e uma especificidade reduzida (74%) destaca um estudo⁷³ comparativo entre radiografia de tórax e TCAR no rastreamento de bronquiectasias.

Atualmente, considerada padrão ouro, a TCAR de tórax apresenta alto grau de precisão, atribuindo assim, maior confiabilidade no diagnóstico^{43, 70-73}. Possui uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 93%⁷³. Além disso, esse método de imagem permite avaliar a extensão dos danos nas vias aéreas e pode sugerir a etiologia subjacente em alguns casos^{45, 74}.

A principal característica demonstrada pela TCAR é a dilatação da parede brônquica com o diâmetro luminal maior que 1,5 vezes o diâmetro da artéria pulmonar adjacente - sinal do anel de sinete. Outros achados incluem a ausência de afilamento normal dos brônquios e visibilidade das vias aéreas na periferia pulmonar^{43, 72}.

1.5.1 Investigação etiológica das bronquiectasias

A avaliação inicial consiste principalmente em estabelecer a causa da bronquiectasia com base na história clínica, exame físico, testes laboratoriais, microbiológicos e de função

pulmonar. O primeiro consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas⁴⁵ propôs um algoritmo delineando as etapas de diagnóstico (ponto de partida em achados na TCAR de tórax) e de investigação etiológica das bronquiectasias. Como parte da investigação etiológica, recomenda-se a realização criteriosa de exames complementares, selecionados de acordo com o quadro clínico e condições associadas⁴⁵. Há uma grande variedade de condições ou fatores predisponentes responsáveis por induzir ou contribuir para a bronquiectasia (quadro1). No entanto, alguns autores consideram como ponto final comum de várias doenças que causam à inflamação crônica das vias respiratórias²⁴. Identificar a causa básica pode provocar mudanças na abordagem ao paciente, incluindo modificação em seu tratamento e, conseqüentemente, em seu prognóstico.

Estudos publicados^{1, 75, 76} encontraram taxas de diagnóstico etiológico variáveis em diferentes populações. Pasteur et al¹ identificaram a etiologia em 47% dos pacientes estudados e em 15% dos casos teve alteração no tratamento e prognóstico. Anwar et al⁷⁵ detectaram em 57% dos indivíduos as condições que desenvolveram a bronquiectasia e em apenas 7% essa identificação alterou a abordagem. Shoemark et al⁷⁶ determinaram a causa etiológica em dois terços (74%) dos casos e isso modificou o manejo terapêutico em um terço dos pacientes (37%).

Estudos revelam uma proporção significativa de casos sem causa subjacente identificável, apesar de serem submetidos a todos os exames recomendados na investigação etiológica, sendo considerados como idiopáticas^{1, 72, 77, 78}. Os casos não determinados variaram de 7% a 74% em diferentes populações^{24, 31, 60, 61, 79-82}.

As etiologias das bronquiectasias podem ser influenciadas conforme as diversidades étnicas ou geográficas^{27, 78, 80}. No entanto, as causas identificáveis mais comuns compreendem pós-infecciosa, relacionada à DPOC, asma, doença do tecido conjuntivo e imunodeficiência^{16, 25, 78}. Nos EUA, um estudo multicêntrico com 1.826 pacientes adultos, verificou um percentual significativo (63%) de bronquiectasias causadas por infecção por micobactérias não tuberculosas (MNT)²⁵. No Reino Unido, a etiologia idiopática foi a causa mais frequente, seguida da pós-infecciosa, discinesia ciliar primária, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e imunodeficiência⁷⁶. Na Europa, um estudo identificou 60% das etiologias, sendo as mais prevalentes pós-infecciosa (20%), secundária à DPOC (15%), doença do tecido conjuntivo (10%) e imunodeficiência (5,8%)²⁴. Em Taiwan, um estudo de coorte multicêntrico analisou as etiologias de 15.729 pacientes bronquiectásicos e demonstrou que a principal causa foi

idiopática (32%), seguida da pós-infecciosa (36%), sendo 24% decorrente de pneumonia e 12% pós-TB. Outras causas mais frequentes incluem DPOC (14%) e asma (10%)³¹. Em muitos países asiáticos, a história de TB pulmonar prévia é considerada a causa mais comum de bronquiectasia^{16, 57}. No Japão, a síndrome sinobrônquica (SSB), MNT e pós-infecciosa foram apontadas como etiologias identificáveis mais comuns⁷⁹ Dhar et al⁶⁰ relataram em um estudo envolvendo 31 centros na Índia, que um alto percentual (57,9%) de casos correspondia a etiologia pós-infecciosa, tendo como principal fator contribuinte a TB (35,5%) seguida de outros fatores infecciosos (22,4%). No Brasil, a principal causa etiológica foi relacionada à sequela de TB pulmonar^{62, 65}. Em um estudo multicêntrico em 6 coortes da América Latina, abrangendo um centro da Argentina, um do Chile e 4 do Brasil, a taxa de bronquiectasia pós-infecciosa foi de 40,3% dos casos (incluindo TB pulmonar prévia), idiopática (31,3%) e discinesia ciliar (9,0%), foram as mais encontradas⁶¹.

Quadro 1 - Principais condições associadas ao surgimento de bronquiectasias

Congênitas	Fibrose cística	
	Deficiência de alfa-antitripsina	
	Discinesia ciliar primária	
	Síndrome de Young	
	Imunodeficiências primárias (humoral, celular ou combinada)	
	Defeitos anatômicos da árvore traqueobrônquica – síndrome de Williams-Campbell (traqueobroncomalácia) e síndrome de Mounier-Kuhn (traqueobroncomegalia)	
	Sequestro pulmonar	
Adquiridas	Pós-infecciosas	Tuberculose, micobacteriose não tuberculosas
		Infecções fúngicas
		Infecções virais (adenovírus, vírus do sarampo)
		Síndrome de Swyer-James-MacLeod
		Doenças bacterianas
	Doenças respiratórias obstrutivas crônicas	DPOC, asma brônquica
	Imunodeficiências secundárias	vírus da imunodeficiência humana, neoplasias, tratamento com imunossuppressores ou biológicos
	Doenças sistêmicas (mecanismos autoimunes)	Artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico Doença inflamatória intestinal (doença de Chron, retocolite ulcerativa)
	Hipersensibilidade mediada	Aspergilose broncopulmonar alérgica
	Secundária à pneumonite inflamatória	Refluxo gastroesofágico, microaspiração crônica, radioterapia, inalação de gases e outros tóxicos
	Processos localizados (obstrutivos)	Intrabrônquicos (tumores benignos, aspiração de corpo estranho) Extrabrônquicos (linfadenomegalias, tumores)
Idiopáticas	Pós-transplantes (imunomediadas)	Reação hospedeiro versus enxerto (transplante de medula óssea, pulmão)
	Outras condições (raras)	Síndrome das unhas amarelas, sarcoidose, endometriose, amiloidose, panbronquiolite difusa

Fonte: reproduzido e adaptado da referência 45.

1.5.2 Avaliação funcional respiratória

Espirometria, volumes pulmonares, capacidade de difusão e teste de caminhada de seis minutos (TC6) são os principais testes de função pulmonar usados na avaliação funcional respiratória de pacientes com bronquiectasias. A espirometria é a medida de função pulmonar mais utilizada na rotina da maioria desses pacientes, auxilia no acompanhamento do comprometimento funcional⁴⁵, monitoramento da progressão da doença e na avaliação prognóstica⁸³. Em pacientes com bronquiectasias, é indicado que a espirometria seja realizada a cada seis meses ou pelo menos, anualmente^{29, 45}. Os parâmetros podem ser normais ou severamente comprometidos. Frequentemente, observa-se limitação ao fluxo aéreo na maioria dos pacientes com bronquiectasias. O distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) leve a moderado responde por grande parte dos casos de bronquiectasias^{16, 26, 83, 84}.

Usando métodos de análise multivariada, Ip et al⁸³ verificaram em 82 pacientes chineses que doença difusa, idade avançada, hiperresponsividade brônquica, asma concomitante, maior globulina sérica, maior contagem de leucócitos periféricos, menor albumina sérica, maior volume de escarro foram correlacionados à pior função pulmonar. Esses autores ainda sugerem que a deterioração da função pulmonar se deve a inflamação persistente.

Um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) baixo tem correlação com vários fatores, incluindo exacerbação⁸⁵, maior expansão de bronquiectasias na TCAR, presença de *Pseudomonas aeruginosa* (PA)^{26, 83} e DPOC²⁶. Chalmers et al⁸⁵ verificaram uma redução do VEF₁ menor que 70% na maioria dos pacientes com bronquiectasias que apresentavam mais de três exacerbações ao ano. Aksamit et al²⁶ encontraram em 5% dos casos de uma coorte de 963 pacientes com bronquiectasias uma resposta significativa ao uso de broncodilatador.

O volume pulmonar e a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco) podem estar diminuídos devido ao comprometimento da membrana alvéolo-capilar e tendem a indicar doença grave^{86, 87}. Loebinger et al⁸⁸ sugeriram que a redução da DLco é um fator importante na mortalidade e que pode ser secundária à hipertensão pulmonar em alguns pacientes.

1.5.3 Microbiologia

A persistência de microrganismo nas vias aéreas pode tornar o paciente bronquiectásico cronicamente colonizado por germes patogênicos. McShane et al¹¹ constataram que mesmo na presença de secreção purulenta, 18 a 40% das amostras não apresentavam patógenos. A ausência de patógenos em amostras de escarro de pacientes com bronquiectasias constitui um indicativo de doença mais leve³². Embora haja evidências de variação geográfica na microbiologia das bronquiectasias^{31, 78}, tem-se observado um padrão de agentes mais frequentemente isolados. Estudo destaca que um dos principais patógenos responsável pela colonização de pacientes com bronquiectasias foi *P. aeruginosa*, seguido por *Haemophilus influenzae*¹. King⁶⁶ analisando resultados de culturas de secreção em vários estudos constatou que *H. influenzae* foi o patógeno mais comum (29%-70%), seguido por *P. aeruginosa* (12%-31%).

A presença *P. aeruginosa* está associada à doença mais grave, piora acentuada da função pulmonar, exacerbação recorrente, necessidade maior de tratamento com antibióticos, bem como frequente hospitalização e qualidade de vida diminuída⁸⁹⁻⁹⁴. McDonnell et al⁹¹ relataram baixo valor predito de VEF₁ e colonização polimicrobiana como preditor independente da colonização por *P. aeruginosa*. Outros estudos relacionaram pior imagem radiológica em indivíduos colonizados por *pseudomonas*^{4, 88, 92}.

Finch et al⁹² constataram que em pacientes com bronquiectasias colonizados por *P. aeruginosa*, o risco de morte é três vezes maior e o de hospitalização sete vezes, além de apresentarem mais de uma exacerbação por ano e um VEF₁ 15% menor em comparação aos pacientes não colonizados por *pseudomonas*.

Outro grupo de patógenos isolados em pacientes com bronquiectasias incluem as MNT^{95, 96}. Estudos relataram vários fatores correlacionados independentemente à presença de MNT, incluindo sexo feminino, idade avançada, índice de massa corpórea (IMC) baixo e isolamento por *P. aeruginosa*^{95, 96}.

A colonização persistente por *Staphylococcus aureus* é incomum em pacientes com bronquiectasias, devendo suspeitar de ABPA ou fibrose cística (FC)^{29, 82}.

1.6 Apresentação clínica

A maioria dos pacientes com bronquiectasias apresentam manifestações clínicas clássicas diariamente, enquanto outros podem ser assintomáticos, sem necessitar de nenhum tratamento, exceto durante episódios de exacerbações. Em geral, os sintomas iniciam de modo insidioso e tendem a piorar gradualmente ao longo dos anos, antes mesmo do diagnóstico. Os sintomas mais comuns são tosse crônica e produção diária de escarro purulento^{31, 62, 67, 82}. Em um estudo de 170 pacientes hospitalizados que tiveram bronquiectasia como principal diagnóstico, 100% apresentavam tosse crônica e 96% expectoração⁶⁴.

Outras manifestações clínicas frequentes incluem dispneia e fadiga^{81, 82}. Ruídos adventícios, incluindo crepitações, roncos e sibilos podem ser auscultados na realização do exame físico^{62, 67, 97}. Também são comuns a presença significativa de rinossinusite e pneumonia recorrente^{65, 82, 97}. A hemoptise em pacientes com bronquiectasias é intermitente e, em geral, ocorre em pequena quantidade (estrias de sangue) entre 26% a 51% dos casos, mas, às vezes, pode ser relevante (hemoptise maciça)^{82, 97} e requerer assistência médica imediata.

Pacientes com bronquiectasia podem ter aumento da ansiedade e depressão e que associam na redução da QV^{14, 98}. O baqueteamento digital é um achado incomum, mas pode desenvolver-se dependendo da causa^{82, 97}.

A exacerbação ocorre frequentemente em pacientes com bronquiectasias e estão associadas ao rápido declínio da função pulmonar¹³, pior QV⁹⁹, aumento da mortalidade^{22, 20}. A definição de exacerbação inclui deterioração de pelo menos três sintomas respiratórios ou alterações sistêmicas, como tosse, aumento da produção de escarro, volume, purulência ou alteração da viscosidade com ou sem sibilos, aumento da dispneia, hemoptise e dor torácica, febre e alterações no RX de tórax por mais de 24 horas²⁹. Estudo recente sugeriu que os vírus respiratórios podem ser fundamentais para o desencadeamento de exacerbações após identificar infecções virais por meio de *swabs* nasofaríngeos ou de escarro por ensaio de reação em cadeia de polimerase (PCR) em 49% das amostras de pacientes durante exacerbação, em comparação com 19% das amostras de indivíduos estáveis⁷⁷.

Menéndez et al¹⁰⁰ destacaram que o uso de inibidores da bomba de prótons, a idade, sintomas de insuficiência cardíaca pré-existent e bronquiectasias graves foram alguns dos

fatores que contribuíram para as exacerbações que requerem internação hospitalar. Segundo esses autores, o uso da vacina pneumocócica reduziu significativa de risco para futuras hospitalizações por exacerbações. Onen et al¹⁰¹ verificaram que a vacinação contra influenza e pneumococo correlacionou-se com melhor sobrevida em pacientes com bronquiectasias.

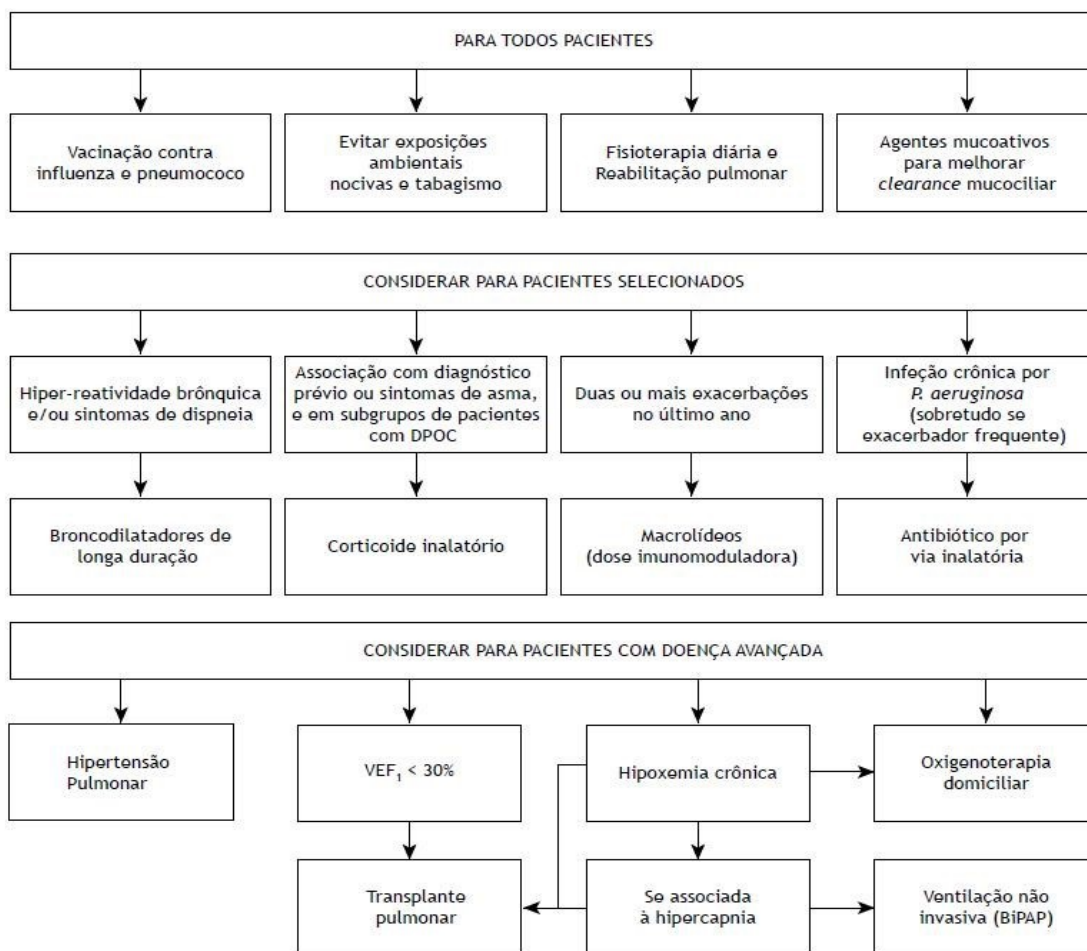
1.7 Abordagens terapêuticas

A abordagem terapêutica do paciente com bronquiectasias baseia-se em bloquear o ciclo infecção-inflamação, a fim de controlar a progressão da doença, diminuir os sintomas, reduzir a frequência de exacerbações, prevenir internações hospitalares e assim, promover uma melhor QV. No entanto, parte das condutas utilizadas ainda carece de consenso e evidências científicas, diferentemente da FC, que possuem vastos trabalhos de ensaios clínicos, randomizados e controlados¹¹. Comumente, o manejo dos pacientes com bronquiectasias é fundamentado em critérios usados em indivíduos com FC e DPOC⁶⁷. O tratamento inicial deve abordar a causa subjacente, quando identificada.

A maioria dos pacientes com bronquiectasias é tratada clinicamente. Em geral, a terapia inclui o uso de broncodilatador, corticoide e antibiótico. Os casos de sintomáticos persistentes com doença localizada, refratários à terapia clínica poderão ser indicados para tratamento cirúrgico.

Os principais recursos para o tratamento de pacientes com bronquiectasias estão publicados nas diretrizes internacionais²⁹ e recentemente no consenso nacional⁴⁵. As recomendações englobam o estabelecimento de abordagens básicas a todos os pacientes e terapias direcionadas a grupos específicos (Figura 1).

Figura 1 - Abordagens terapêuticas nas bronquiectasias não fibrocísticas



Legenda: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁); pressão positiva das vias aéreas em dois níveis (BiPAP).

Fonte: reproduzido e adaptado da referência 45.

1.8 Qualidade de vida

Atualmente, a avaliação da QV tem sido considerada uma importante medida de desfecho, utilizada para quantificar o impacto de determinada condição e seu respectivo tratamento sobre o cotidiano do indivíduo. A qualidade de vida pode ser mensurada de maneira padronizada através de questionários validados, compostos por escalas e domínios. Classificados em genéricos ou específicos, esses instrumentos geralmente são autoaplicáveis e de fácil compreensão.

O grupo *EuroQol* desenvolveu um instrumento genérico, EQ-5D, usado para medir e avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)^{102, 103}. A versão EQ-5D-3L é composta por um sistema descritivo (EQ-5D-3L) e por uma escala analógica visual (EQ-EAV)^{102, 103}. O sistema descritivo é constituído por cinco dimensões ou domínios distintos: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, e cada domínio possui três níveis de agravos indicando: sem problemas, alguns problemas e problemas extremos (Tabela 1). As combinações possíveis entre os domínios e os níveis de agravos produzem os estados de saúde^{102, 103}. A EAV é uma régua numerada de 0 (corresponde pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável)^{102, 103}. O paciente aponta o valor que melhor representa o seu estado de saúde, no momento de seu preenchimento.

Diversos países possuem seu próprio conjunto de valores de saúde definido para sua população. No Brasil, os parâmetros de valoração dos estados de saúde específicos para a população brasileira foram gerados em uma tabela que abrange 243 estados de saúde¹⁰².

Um estudo recente de banco de dados representativo nacional da Coreia identificou na avaliação do estado de saúde através do EQ-5D, pior qualidade de vida em indivíduos com bronquiectasias do que a população em geral. Os principais componentes do instrumento que apresentaram comprometimento entre os pacientes com bronquiectasias foram dor/desconforto e ansiedade/depressão¹⁶.

Tabela 1 - Composição descritiva do EQ-5D-3L: domínios, níveis de agravos e pontuação

Domínios/Dimensões	Níveis de agravos	Pontuação
Mobilidade	Sem problemas ao andar	1
	Alguns problemas ao andar	2
	Limitado a ficar na cama	3
Cuidados pessoais	Sem problemas para se lavar ou vestir	1
	Alguns problemas ao se lavar e vestir	2
	Incapaz de se lavar e vestir sozinho	3
Atividades habituais	Sem problemas ao desempenhar atividades habituais	1
	Alguns problemas ao desempenhar atividades habituais	2
	Incapaz de desempenhar atividades habituais	3
Dor/desconforto	Não sente dores ou mal-estar	1
	Sente dores ou mal-estar moderadores	2
	Sente dores ou mal-estar extremos	3
Ansiedade/depressão	Não está ansioso (a) ou deprimido (a)	1
	Está moderadamente ansioso (a) ou deprimido (a)	2
	Está extremamente ansioso (a) ou deprimido (a)	3

Fonte: reproduzido e adaptado da referência 102.

1.9 Mortalidade

O número de indivíduos com bronquiectasias tem aumentado de modo considerável em diversos países^{20, 21}, e sua prevalência, em geral, aumenta com a idade e o sexo feminino^{20, 21, 50, 51, 56}. Essa condição está associada à significativa morbidade e mortalidade^{21, 22, 52, 110}. Há uma ampla variação nas taxas de mortalidade entre alguns estudos publicados^{20, 21, 50, 51, 56}.

Um estudo recente de base populacional de coreanos buscou avaliar a taxa de risco para todas as causas de morte e o efeito das comorbidades sobre a mortalidade em uma coorte com bronquiectasias em relação à coorte sem bronquiectasias. A mortalidade revelou-se superior entre os pacientes com bronquiectasias (2.505/100.000 indivíduos-ano) do que naqueles sem bronquiectasias (2.142/100.000 indivíduos-ano), um risco de morte de 1,15 vezes maior. A investigação também constatou que a presença de comorbidades pode atribuir maior gravidade

e aumento da mortalidade em pacientes com bronquiectasias em relação àqueles sem bronquiectasias¹⁰⁴.

Sin et al¹⁰⁵ encontraram em uma análise retrospectiva uma taxa de mortalidade por todas as causas no grupo com bronquiectasias (1.608,8/100.000 indivíduos-ano) maior do que no grupo controle (133,5/100.000 pessoas-ano). Durante o seguimento médio de 5,9 anos, 1.653 (9,12%) pacientes com bronquiectasias morreram, tendo como principais causas de morte relacionadas ao câncer de pulmão e respiratórias.

Estudo realizado no Reino Unido revelou que a taxa de mortalidade para homens e mulheres com bronquiectasias em todas as faixas etárias foi mais do que o dobro de óbitos na população em geral no período de 2004 a 2013²⁰. A taxa de mortalidade nos homens com bronquiectasia foi de 1.914,6/100.000 e na população geral de 895,2/100.000, enquanto que nas mulheres com bronquiectasias foi de 1.437,7/100.000 e na população geral de 635,9.

Keistinen et al¹⁰⁶ identificaram que 25% dos pacientes com diagnóstico de bronquiectasia morreram em 9 anos após a primeira internação hospitalar. Também descobriram que o prognóstico na bronquiectasia é melhor do que em pacientes com DPOC, mas é pior do que em indivíduo asmático. Outro estudo mostrou uma mortalidade em um período de 5 anos de 14,6%; a principal causa de morte foi atribuída à complicações respiratórias⁶¹.

Um estudo retrospectivo com 143 pacientes com idade média de 23 anos, submetidos a tratamento cirúrgico para bronquiectasias, encontrou uma baixa mortalidade (1,3%). História de TB e ressecção incompleta foram preditores para complicações pós-operatórias quanto para pior resultado operatório¹⁰⁷.

Alzeer et al¹⁰⁸ relataram uma mortalidade de 34% em pacientes com bronquiectasias internados com insuficiência respiratória em unidade de terapia intensiva (UTI). Outro estudo sobre mortalidade em pacientes com bronquiectasias bilateral encontrou uma mortalidade de 40% em 1 ano após internação em UTI, sendo a insuficiência respiratória a principal causa de morte¹⁰⁹.

Onen et al⁹⁹ mostraram em um estudo prospectivo com 98 pacientes ambulatoriais uma mortalidade de 16,3% durante 4 anos de seguimento. A taxa de sobrevivência em 1 ano foi de 97%, 2 anos de 89%, 3 anos de 76% e a pior foi 4 anos de 58%.

Loebinger et al⁸⁸ identificaram ao longo de 13 anos uma mortalidade de 29,7%. A maioria dos óbitos foi relacionada à insuficiência respiratória (70,4%). A taxa de sobrevivência em 4 anos foi de 91%, 8,8 anos de 83,5% e no final de 12,3 anos de 68,3%.

Goeminne et al encontraram uma mortalidade geral de 10,6% em 41 meses de seguimento. A menor taxa de morte foi identificada na bronquiectasia idiopática¹¹⁰. Outro estudo realizado na Bélgica mostrou uma mortalidade de 20,4% em 5 anos. A taxa de mortalidade foi maior em pacientes com bronquiectasia associada à DPOC¹¹¹.

Em um estudo observacional retrospectivo de centro único encontrou uma mortalidade hospitalar de 9% e uma mortalidade em um ano de 30% em pacientes internados com exacerbação aguda de bronquiectasia¹¹².

Em um estudo na Turquia com 56 pacientes relatou uma mortalidade de 35,7% durante 8 anos de acompanhamento; taxa de sobrevivência média de 46,42 meses¹¹³.

No Brasil, a taxa de mortalidade hospitalar para bronquiectasia ajustada pela idade permaneceu inalterada de 2003 a 2013, correspondendo a 0,2 por 100.000 habitantes⁶.

Na tabela 2 estão descritos alguns fatores associados à mortalidade em pacientes com bronquiectasias.

Quadro 2 - Fatores relacionados à mortalidade em pacientes com bronquiectasias

Fatores de risco relacionados à mortalidade ou ao pior prognóstico	Referência	Ano
Idade avançada	Quint et al	2016
Idade avançada Colonização por <i>P. aeruginosa</i> Medidas de função pulmonar Escore de atividade do SGRQ	Loebinger et al	2009
Idade avançada Baixo IMC Hipoxemia Hiperapnia Parâmetros funcionais Nível de dispneia Falta de vacinação Extensão radiográfica	Onen et al	2007
Sexo masculino Idade avançada comorbidades	Choi et al	2021
Limitação do fluxo aéreo História de tabagismo Isolamento de MNT ou <i>P. aeruginosa</i>	Sin et al	2019
Idade avançada Sexo masculino Diagnóstico secundário como asma ou DPOC	Keistinen et al	1997
Idade avançada Baixa capacidade ventilatória inicial	Dupont et al	2004
Idade avançada Sexo masculino História de tabagismo Colonização por <i>P. aeruginosa</i> Parâmetros funcionais Extensão/gravidade radiológica Bronquiectasia associada à DPOC	Goeminne et al	2014
Sexo masculino Creatinina elevada Ventilação mecânica História tabagismo VEF ₁ % do previsto diminuído Uso agudo de corticoide sistêmico	Finklea et al	2010
PaO ₂ Idade avançada Hipertensão pulmonar Colonização por <i>P. aeruginosa</i> Alto índice de comorbidade de Charlson	Çiftci et al	2016

Legenda: *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*; SGRQ=Saint George's Respiratory Questionnaire; IMC=índice de massa corpórea; MNT=micobactérias não tuberculosas; DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica; PaO₂= pressão parcial de oxigênio reduzida.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a sobrevida de uma coorte de pacientes adultos com bronquiectasias não fibrocísticas em acompanhamento ambulatorial em uma instituição terciária durante três anos de seguimento.

2.2 Objetivos específicos

- a) Descrever o perfil demográfico e clínico dos pacientes com BNFC;
- b) Avaliar a qualidade de vida pelo índice EQ-5D-3L;
- c) Determinar a mortalidade por todas as causas em 3 anos de seguimento;
- d) Descrever as causas de morte;
- e) Identificar os fatores preditores que afetam à mortalidade.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, unicêntrico, envolvendo indivíduos atendidos em um ambulatório especializado em pneumologia com diagnóstico de BNFC confirmado através de TCAR. Os participantes elegíveis para o trabalho foram acompanhados por 3 anos a partir da inclusão no estudo, entre janeiro de 2017 e junho de 2020.

3.2 Seleção e tamanho amostral

Todos os pacientes foram oriundos do Ambulatório de Bronquiectasias do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), localizado no município do Rio de Janeiro (RJ). Os indivíduos foram convidados a participarem do estudo de forma aleatória. O tamanho da amostra foi calculado considerando um desvio-padrão de 0,5, sendo necessário 50 pacientes para detectar uma diferença de 7% na qualidade de vida com nível de confiança de 95% e 80% de poder. Foram selecionados 122 pacientes que aceitaram participar do estudo documentado através de consentimento.

3.3 Critérios de elegibilidade

3.3.1 Critérios de inclusão

- a) ter TCAR de tórax;
- b) diagnóstico clínico e radiológico de bronquiectasias
- c) ter idade igual ou maior de 18 anos;
- d) acompanhamento regular no ambulatório de bronquiectasias

3.3.2 Crêterios de exclusão

- a) apresentar bronquiectasias associada à fibrose cística;
- b) realizado espirometria 1 mês antes ou após a primeira entrevista.

4 Aspectos  ticos

O presente estudo foi submetido ao Comitê de  tica e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)/Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e aprovado sob o número de parecer 1.823.665 (Anexo A). Todos os participantes receberam esclarecimentos sobre a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

5 Coleta de dados

No momento inicial, os pacientes foram entrevistados individualmente e aplicado um questionário estruturado com dados demográficos e clínico, o questionário de qualidade de vida (EQ-5D-3L e EAV), a escala de dispneia Modified Medical Research Council (mMRC) e agendado o teste de função pulmonar no Serviço de Pneumologia do HUPE. Durante o acompanhamento de 12 meses, as entrevistas foram realizadas por contato telef nico ou presencial, antes ou após a consulta médica de rotina, com intervalo de três meses. Ao completar 1 ano de seguimento, os pacientes foram submetidos a um novo teste espirométrico, reaplicado o questionários EQ-5D-3L, EAV e a escala mMRC.

Foram coletadas as seguintes variáveis: sexo, idade, peso, altura, IMC, escala mMRC, número de visitas   emergência, uso ou não de antibiótico e sua finalidade, volume e aspecto da secreção, presença de hemoptise, número de exacerbação e hospitalização no último ano,

etiologia, número de lobos pulmonares comprometidos, uso de oxigenoterapia, colonização, tabagismo, comorbidades, história de TB pulmonar, cirurgias/ressecção torácica prévia, vacinação para influenza e pneumococo, fisioterapia respiratória regular, história de pneumonia de repetição.

Ao final de 3 anos de seguimento, foi realizado o estudo de sobrevida e mortalidade geral.

6. Análise Estatística

O banco de dados foi estruturado em planilha no Excel, Microsoft® Office 2019 para a realização de análises estatísticas das variáveis de interesse. As variáveis foram analisadas de forma descritiva através de porcentagem e valores absolutos para as variáveis categóricas e através de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico. Foram utilizados testes T, Mann-Whitney, Kruskal Wallis, ANOVA, Chi-squared e Exact Fisher. Para análise de sobrevida foi usado o modelo de risco proporcional de Cox. As análises estatísticas foram realizadas no software R, versão 3.4.3 e 3.6.4.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A presente tese está estruturada sob a forma de dois estudos desenvolvidos ao longo da pesquisa. Os dois estudos produzidos como artigos científicos estão apresentados a seguir e transcritos conforme normas das respectivas revistas para as quais foram submetidos. O primeiro artigo intitulado “*Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year*”, foi publicado em 15/04/2022 na Revista da Associação Médica Brasileira. O segundo artigo intitulado “*Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up*”, foi publicado em 30/12/2022 na Revista Medicine.

3.1 Estudo 1- Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year (Artigo publicado)

Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year

Manuscript type: Original Article

Authors:

Simone Paulo Mateus¹, Raquel Esteves Brandão Salles¹, Walter Costa¹, Claudia Henrique da Costa¹, Agnaldo José Lopes¹, Bernardo Rangel Tura², Rogério Rufino^{1*}

¹Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Pulmonology Service, Department of Chest Disease – Rio de Janeiro (RJ), Brazil

²Instituto Nacional de Cardiologia – Rio de Janeiro (RJ), Brazil

*Corresponding author: rrufino.uerj@gmail.com

Conflicts of interest: the authors declare there is no conflicts of interest. Funding: none

Rev Assoc Med Bras 2022;68(3):329-36
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.2010710>

SUMMARY

OBJECTIVE: The objective of this study was to evaluate the quality of life of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis during a 1-year follow-up by using the EuroQol – 5 Dimensions – 3 Levels (EQ-5D-3L) questionnaire.

METHODS: A cohort study was conducted with 100 patients with noncystic fibrosis bronchiectasis and followed up with face-to-face visits or by telephone contact every 3 months for 1 year. All patients were recruited from a single referral center for bronchiectasis. At the time of recruiting and at the end of 1 year, the EQ-5D-3L questionnaire was applied to evaluate the patients' quality of life. Variables, such as exacerbation, emergency care, comorbidities, hemoptysis, colonization and hospitalization, were assessed.

RESULTS: Of the 100 patients, 99 completed the study and 72% were women. There were no marked limitations in the mobility and self-care domains during the follow-up. At the end of the follow-up, 32 patients were extremely anxious or depressed. The quality of life assessed by using EQ-5D-3L had an initial mean score of 0.545 and of 0.589 after 1 year, which was statistically significant ($p=0.011$).

CONCLUSION: Patients with noncystic fibrosis bronchiectasis have a poor quality of life, and the EQ-5D-3L questionnaire may be a tool for monitoring patients with bronchiectasis.

KEYWORDS: Bronchiectasis. Quality of life. EQ-5D-3L. Exacerbation. Hospitalization.

INTRODUCTION

Non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) is an irreversible disease, characterized by bronchial dilatation^{1,2} resulting from the destruction of the elastic and muscular components of its walls³. In general, symptoms include a chronic cough, sputum with or without hemoptysis, dyspnea, intermittent respiratory infections⁴ and fatigue⁵. Exacerbations are frequently observed in most bronchiectasis patients and have been associated with progressive loss of lung function, worsening of quality of life^{3,4} and increased mortality^{2,5}. These disorders lead to changes in a patient's daily life, and may restrict their usual activities. The worldwide epidemiological situation is unknown and varies according to the demographic area. The prevalence of NCFB in the American population is estimated at 139 cases per 100,000 individuals with an annual incidence of 29 cases per 100,000 Americans⁶. In Germany, the estimated proportion is 67 per 100,000 inhabitants⁴. It is estimated that the prevalence and incidence of bronchiectasis in Brazilian individuals are high because they are mainly related to pulmonary tuberculosis (TB) that is highly prevalent in Brazil (coefficient of incidence of 33.5 cases per 100,000 inhabitants in 2017)⁷ and results in bronchiectasis sequelae in many patients⁸. NCFB is also associated with inadequate control of respiratory infections during childhood, difficulty in accessing health resources, and low socioeconomic status^{9,10}. There are several instruments that can be used to evaluate the health-related quality of life (HRQoL) in patients affected by numerous diseases. Among them is the EuroQol – 5 Dimensions – 3 Levels (EQ-5D-3L)¹¹, a simple, easy-to-understand, widely used instrument, available in multiple languages and with various modes of administration. The EQ-5D-3L questionnaire addresses five important dimensions or domains

related to patient health. Measuring the quality of life can help guide individualized treatment and contribute to better care. Bronchiectasis is a disease characterized by a high morbidity and mortality^{12,13}, and studies are needed to better understand the evolution of the disease and improve patient care. The objective of this study was to evaluate the quality of life of patients with bronchiectasis during a 1 year follow-up using the EQ-5D-3L questionnaire.

METHODS

Subject and study design

A cohort study was carried out in a university hospital in the State of Rio de Janeiro, from January 2017 to May 2018. Patients older than 18 years were recruited from an outpatient clinic specialized in pulmonology. All patients underwent high-resolution computed tomography (HRCT), which is considered the gold standard for the diagnosis of bronchiectasis. The Research Ethics Committee of the University Hospital Pedro Ernesto, Brazil, approved the research (no. 1,823,665). The patients were individually interviewed, a structured questionnaire with demographic and clinical data was administered. Then, the Quality of Life Questionnaire (EQ-5D-3L) and the pulmonary function test were scheduled. During the 12-month follow-up, the interviews were conducted by telephone or face-to-face contact before or after medical appointments, with an interval of 3 months. At the end of 1 year, the patients underwent a new spirometric test and responded to the EQ-5D-3L and Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaires.

Outcome data

There are several factors that favor the development of bronchiectasis^{1,9,10}. In this study, we considered the following groups: idiopathic, postinfectious by pulmonary TB, postinfection non-TB, primary immunodeficiency (common variable immunodeficiency), Kartagener's syndrome, and "undetermined". The cases in which the etiology was under investigation or was incomplete were classified as "undetermined" etiology.

Exacerbation was defined as the care of the patient in an outpatient unit when not previously scheduled or in an emergency unit, with or without the need for antibiotic therapy intervention, with the at least three of the following four clinical data: increased dyspnea

intensity; increased daily volume of sputum, altered secretion color or fever^{4,14} ($>37.5^{\circ}\text{C}$). According to the study by Murray et al., sputum was defined as mucoid (clear), mucopurulent (pale yellow/pale green) and purulent (dark yellow/dark green)¹⁵.

Patients who had a daily cough with a mucoid, mucopurulent or purulent sputum for at least 3 consecutive months in the 12-month period were considered as having "wet" bronchiectasis.

Functional indices such as the pre- and post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV_1), forced vital capacity (FVC) and FEV_1/FVC ratio were evaluated at the initial consultation and after 12 months. Ventilatory disorders were defined according to the criteria published by the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) as normal, obstructive, restrictive, and mixed¹⁶.

Baseline and follow-up questionnaire

The baseline questionnaire contained the following data for collection: age, body mass index (BMI), the number of exacerbations, emergency visits, hospitalizations, the presence of fever ($>37.5^{\circ}\text{C}$), increased dyspnea and sputum, change in sputum color and appearance, hemoptysis, the degree of dyspnea, the mMRC, therapeutic intervention with antibiotics, smoking (active, passive, ex-smokers and nonsmokers), spirometry, etiology, "wet bronchiectasis," number of affected lobes (the lingula was considered a separate lobe), daily approximate volume of sputum, comorbidities, vaccines (e.g., influenza and pneumococcal), respiratory physical therapy, colonization with *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Aspergillus* and infections caused by nontuberculous mycobacteria (NTM). Items monitored at follow-up included the number of exacerbations, emergency visits, hospitalizations, the presence of fever ($>37.5^{\circ}\text{C}$), increased dyspnea and sputum, change in sputum color and appearance, hemoptysis, and antibiotic therapy.

The quality of life questionnaire is an instrument composed of the EQ-5D-3L questionnaire and the Visual Analogue Scale (VAS)¹¹. The EQ-5D-3L jointly addresses physical functions (i.e., mobility, self-care, and pain/discomfort domains), social functions (i.e., habitual activities domain), and mental functions (i.e., anxiety/depression domain). Each domain/dimension is related to three levels of severity (i.e., no problems, some problems, and extreme problems)¹¹. The VAS consists of a ruler numbered from zero (worst health state

imaginable) to 100 (best health state imaginable)¹¹ and the patient records the value that best represents his or her health state at the time. The survey was registered in the EuroQol Research Foundation website, and an authorization to apply the self-complete version of the EQ-5D-3L questionnaire and the face-to-face version of the EQ-5D-3L for patients with reading or writing difficulties was obtained. A validated version of the questionnaire in Portuguese was used in the study¹¹.

For the sample calculation, a standard deviation of 0.5 was considered, requiring 50 patients to detect a 7% difference in the quality of life with 95% confidence and 80% power. Numerical data were presented using mean and standard deviation or median and interquartile range, and categorical data using percentage and absolute values. The Student's t, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, ANOVA, chi-square, and Fisher's exact tests were used.

RESULTS

Of the 122 patients recruited, 1 patient withdrew the consent form, 21 were excluded because they did not meet all the eligible criteria, and 1 patient was lost to follow-up. Finally, only 100 patients were included in the analysis (Figure 1).

The general characteristics of the study population are expressed in **Table 1**. The patients were predominantly female (72%) and nonsmokers (81%), with a mean age of 56.94 ± 15.32 years and a mean BMI of 24.42 ± 5.13 kg/m². Women were older and had a higher BMI than men. In the tomographic findings, 79 (79%) individuals had bronchiectasis in more than one pulmonary lobe. The etiological predominance was related to the sequelae of pulmonary TB in 53% of the cases. Of the 79 (79%) patients with an associated comorbidity, 29 (29%) had at least one aggravation and 50 (50%) had two or more associated aggravations. Based on the history of recurrent respiratory disease, 55 (55%) patients had rhinosinusitis and 53 (53%) had a previous pneumonia at least once. The most commonly reported comorbidities in descending order were as follows: systemic arterial hypertension (SAH 27.9%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD 25.3%), diabetes mellitus (DM 21.5%) and osteoarticular diseases (16.5%).

In the course of 1 year, 21 (21%) patients were colonized by PA and 2 (2%) were colonized by NTM. Also, 3 (3%) patients were previously colonized by fungi (*Aspergillus*). In

the beginning of the study, 21 (21%) subjects presented grade 3 dyspnea according to the mMRC scale, and after 12 months of follow-up this categorization increased by 53% (32 subjects). In addition, 22 (22%) patients had an exacerbation, 27 (27%) had two or more exacerbations and 50 (50%) experienced no exacerbations. Of the 49 (49%) individuals who experienced exacerbations, 5 required hospitalization and 1 patient required two hospitalizations. A total of 20 (20%) patients sought the emergency unit or went to the clinic without prior appointment at least once, while 34 (34%) sought care two or more times (Table 2). There were no deaths during the study. Therapeutic intervention with antibiotics was not necessary in more than 50% of the patients.

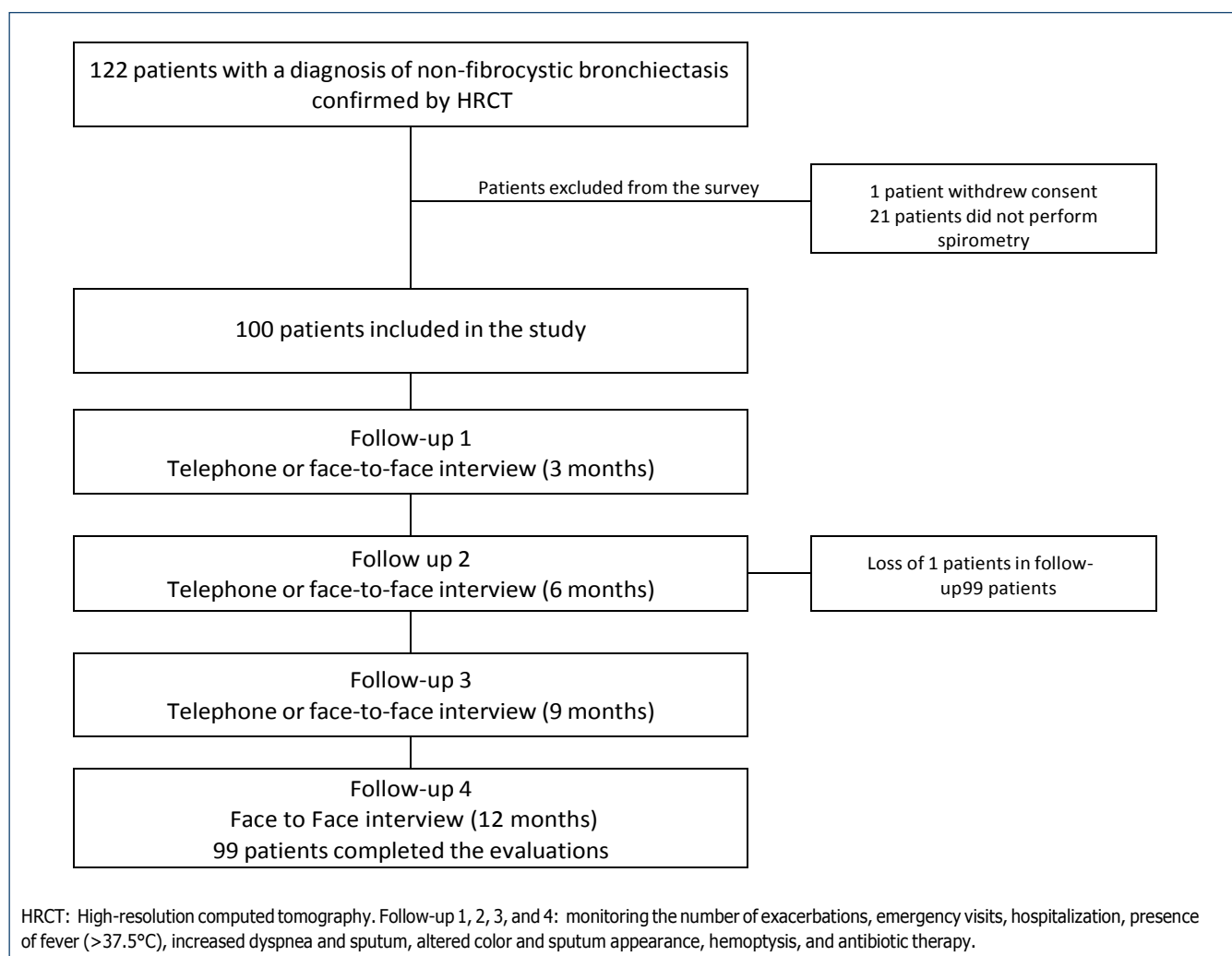


Figure 1. Flowchart of the population in the study

Date are presented as number (%) or mean±standard deviation (SD). BMI: body mass index; GERD: gastroesophageal reflux disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HIV: human immunodeficiency virus. *Other comorbidities such as psoriasis, chronic renal failure, alpha-1 anti-trypsin deficiency, cor

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis

Data	n=100	Male n=28	Female n=72	p-value*
Age, years	56.94±15.32	55±15.31	57.69±15.36	0.435
Body mass index, kg/m²	24.42±5.13	22.75±3.44	25.07±5.54	0.042
Smoking status				
Current smoker	4 (4.0)	1 (3.6)	3 (4.2)	0.2498
Former smoker	12 (12.0)	6 (21.4)	6 (8.3)	
Passive smoker	3 (3.0)	0	3 (4.2)	
Nonsmoker	81 (81.0)	21 (75.0)	60 (83.3)	
Etiology				
Idiopathic	15 (15.0)	4 (14.2)	11 (15.3)	0.6403
Postinfection tuberculosis	53 (53.0)	16 (57.2)	37 (51.4)	
Postinfection nontuberculosis	23 (23.0)	7 (25.0)	16 (22.2)	
Kartagener's syndrome	2 (2.0)	1 (3.6)	1 (1.4)	
Primary immunodeficiency	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0.8243
Undetermined*	6 (6.0)	0	6 (8.3)	
Moist bronchiectasis	44 (44.0)	13 (46.4)	31 (43.1)	
Number of affected lobes, n=92				
1 lobe	13 (14.1)	2 (8.0)	11 (16.4)	0.5023
≥2 lobes	79 (85.9)	23 (92.0)	56 (83.6)	
Approximate daily sputum volume				0.4080
<100 ml	47 (47.0)	16 (57.2)	31 (43.1)	
100–200 ml	23 (23.0)	6 (21.4)	17 (23.6)	
No sputum	30 (30.0)	6 (21.4)	24 (33.3)	
Number of comorbidities				0.8020
No comorbidities	21 (21.0)	7 (25.0)	14 (19.5)	
1 comorbidity	29 (29.0)	8 (28.6)	21 (29.2)	
≥2 comorbidities	50 (50.0)	13 (46.4)	37 (51.4)	
Previous respiratory disease				
Rhinosinusitis	55 (55.0)	16 (57.1)	39 (54.2)	0.8262
Tuberculosis	55 (55.0)	18 (64.9)	37 (51.9)	0.2710
Pneumonia	53 (53.0)	12 (42.9)	41 (56.9)	0.2656
Comorbidities				
	n=79	n=21	n=58	
Systemic arterial hypertension	45 (57.0)	8 (38.1)	37 (63.8)	0.0704
Diabetes mellitus	17 (21.5)	5 (23.8)	12 (20.7)	0.7637
GERD	7 (8.9)	1 (4.8)	6 (10.3)	0.6680
Osteoarticular disease	13 (16.5)	1 (4.8)	12 (20.7)	0.1666
Neoplastic disease	8 (10.1)	3 (14.3)	5 (8.6)	0.4322
Cardiovascular disease	6 (7.6)	2 (9.5)	4 (6.9)	0.6538
HIV	2 (2.5)	1 (4.8)	1 (1.7)	0.4635
COPD	20 (25.3)	7 (33.3)	13 (22.4)	0.3836
Asthma*	22 (27.9)	7 (33.3)	15 (25.9)	0.5744
Pneumonectomy	3 (3.8)	0	3 (5.2)	0.5610
Lobectomy	5 (6.3)	3 (14.3)	2 (3.4)	0.1139
Depressive disorder	7 (8.9)	1 (4.8)	6 (10.3)	0.6696
Hypothyroidism	4 (5.1)	0	4 (6.9)	0.5687
Other comorbidities*	21 (26.6)	6 (28.6)	15 (25.9)	0.7816

pulmonale, glaucoma, Sjögren syndrome, and malnutrition.

Table 2. EQ-5D-3L and spirometry at baseline and after 1-year follow-up

Data		Baseline n=100	1 year n=99	p-value
EQ-5D-3L	–	0.545±0.187	0.589±0.208	0.011
Domain	Level response			
Mobility	No problems	38 (38.0)	47 (47.5)	0.1985
	Some problems	62 (62.0)	52 (52.5)	
	Extreme problems	0 (0)	0 (0)	
Self-care	No problems	61 (61.0)	69 (69.7)	0.2339
	Some problems	39 (39.0)	30 (30.3)	
	Extreme problems	0 (0)	0 (0)	
Usual activities	No problems	28 (28.0)	32 (32.3)	0.0078
	Some problems	71 (71.0)	57 (57.6)	
	Extreme problems	1 (1.0)	10 (10.1)	
Pain/discomfort	No problems	18 (18.0)	36 (36.4)	0.0097
	Some problems	63 (63.0)	52 (52.5)	
	Extreme problems	19 (19.0)	11 (11.1)	
Anxiety/depression	No problems	22 (22.0)	29 (29.3)	0.2014
	Some problems	51 (51.0)	38 (38.4)	
	Extreme problems	27 (27.0)	32 (32.3)	
FEV ₁ , L	Pre-BD	1.35±0.60	1.32±0.61	0.1099
	Post-BD	1.38±0.61	1.37±0.62	0.3555
FVC, L	Pre-BD	2.34±2.93	2.05±0.78	0.4013
	Post-BD	2.07±0.73	2.09±0.80	0.6854
FEV ₁ /FVC, %	Pre-BD	64.36±13.40	64.16±13.73	0.9310
	Post-BD	1.35±0.60	1.32±0.61	0.1099

Data are expressed as n (%) and mean±SD. VAS: Visual Analogue Scale; VEF₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; pre-BD: pre-bronchodilation; post-BD: post-bronchodilation.

The presence of limitations in relation to domains is detailed in Table 3. It was observed that no patient was confined in bed (mobility domain, level 3) or was unable to maintain their personal care (self-care domain, level 3) between the onset and after 12 months of follow-up. The habitual activities and pain/discomfort domains were statistically significant ($p = 0.0078$ and $p = 0.0097$, respectively). An increase of 18.5% in the incidence of extreme anxiety/depression was observed. During the study, no patient presented extreme limitations in all the domains. The quality of life assessment had an average score of 0.545 ± 0.187 and 0.589 ± 0.208 , respectively (Table 3), between the onset and after the 1 year follow-up. There was statistical significance in the evaluation of HRQoL determined by EQ-5D-3L ($p = 0.011$) and VAS ($p = 0.0018$) (Table 3). After 1 year, 3 patients were unable to undergo a new spirometric test due to the associated diseases. Pulmonary function

assessments showed a predominance of an obstructive ventilatory disorder (OVD) at baseline (67%) and after 12 months (72.9%).

Table 3 presents the mean value of the quality of life stratified by groups: with exacerbation and without exacerbation, with emergency unit care and those who did not require emergency care, with comorbidities and without comorbidities, and with hemoptysis and without hemoptysis. There was a statistically significant difference at the beginning and after 1 year of follow-up between the group with and without exacerbation ($p=0.002$ and $p=0.001$, respectively) and between the group with and without emergency unit care ($p=0.006$ and $p=0.011$, respectively).

Data are expressed as mean $\pm$ SD. ^ap=baseline. ^bp=1-year follow-up; ^cExacerbation vs. nonexacerbation groups. ^dVisit to emergency unit vs. no visit to the emergency unit groups. ^e1 comorbidity vs. ≥ 2 comorbidities vs. non-comorbidities groups. ^fHemoptysis vs. nonhemoptysis groups. ^gColonized vs. noncolonized groups. ^hHospitalized due to respiratory problems vs. hospitalized due to other causes vs. not hospitalized groups.

Groups	EQ-5D-3L Baseline	p-value ^a	EQ-5D-3L 1 year	p-value ^b
Exacerbation ^c	0.487 $\pm$ 0.139	0.002	0.521 $\pm$ 0.190	0.001
Nonexacerbation	0.601 $\pm$ 0.210		0.656 $\pm$ 0.204	
Visit to emergency unit ^d	0.499 $\pm$ 0.158	0.006	0.551 $\pm$ 0.195	0.011
Number of visits to the emergency unit	0.599 $\pm$ 0.204		0.651 $\pm$ 0.200	
One comorbidity ^e	0.564 $\pm$ 0.161	0.147	0.632 $\pm$ 0.199	0.050
≥ 2 comorbidities	0.511 $\pm$ 0.196		0.539 $\pm$ 0.207	
No comorbidities	0.601 $\pm$ 0.189		0.650 $\pm$ 0.200	
Hemoptysis ^f	0.537 $\pm$ 0.169	0.768	0.576 $\pm$ 0.204	0.664
No hemoptysis	0.549 $\pm$ 0.195		0.595 $\pm$ 0.211	
Colonized ^g	0.463 $\pm$ 0.155	0.165	0.508 $\pm$ 0.181	0.112
Noncolonized	0.555 $\pm$ 0.189		0.605 $\pm$ 0.211	
Hospitalized due to respiratory problems ^h	0.387 $\pm$ 0.182	0.181	0.405 $\pm$ 0.165	0.461
Hospitalized due to other causes	–		0.396 $\pm$ 0.111	
Not hospitalized	0.550 $\pm$ 0.186		0.601 $\pm$ 0.207	

groups. ^hHospitalized due to respiratory problems vs. hospitalized due to other causes vs. not hospitalized groups.

DISCUSSION

Bronchiectasis is a complex and heterogeneous disease with clinical, radiological, microbiological, and prognostic variability, as seen in this study. The identification of risk factors related to worsening health can help in the development of individualized strategies to improve the quality of life. Choosing the EQ-5D-3L multiparameter instrument to monitor the quality of life of patients facilitates understanding, as it uses a scale with score ranging from 0 to 100%. The health status of each individual was determined through the EQ-5D-3L tool. Similar to the previous findings by Hill et al.¹, Aksamit et al.¹⁷, and Bogossian et al.⁹, we found a higher incidence of bronchiectasis in women (72%) than in men (28%). The results also showed that the main etiology of bronchiectasis was related to the

sequelae of pulmonary TB (52%). This cause is common in countries with a high number of TB cases¹⁸. This prevalence is also evident in Brazil (Bogossian et al.⁹, 42.7%) and China (Xu et al.¹⁹, 31.1%), in contrast to the etiological findings of developed countries with about 40% of cases attributable to idiopathic bronchiectasis¹⁴. We noted a poor quality of life for these individuals, as assessed by the EQ-5D-3L questionnaire, which is used to measure and evaluate the health status of patients with bronchiectasis. The mobility and self-care domains were associated with a lesser effect on health status, whereas habitual activities and anxiety/ depression contributed to a poorer health status, thus reducing the quality of life. The study also reported that exacerbation, emergency care, comorbidities, colonization, and hospitalization had had a significant negative effect on health status. The results indicate that these variables contribute to the worsening of the quality of life of these individuals. Patients with bronchiectasis tend to present with exacerbation frequently, resulting in the aggravation or appearance of clinical symptoms that may require hospitalization and inclusion of drug therapy involving antibiotics, corticosteroids, and bronchodilators. According to the study by Redondo et al.⁴, the increase in the frequency of exacerbations was associated with factors such as colonization, mainly by PA, air pollution, and comorbidities. Chang and Bilton²⁰ reported in their study that exacerbations result in lung function decline, a worsened quality of life, and hospital admissions. In our study, we found that exacerbations were frequent at the 1-year follow-up. Of the 49 patients who experienced exacerbations, 82% had comorbidities associated with bronchiectasis. Most exacerbations were marked by increased dyspnea and volume of sputum, sputum purulence, hemoptysis, and fever.

Currently, despite the technological advances and the elaboration of guidelines, there are still difficulties and a lack of consensus in some of the approaches related to bronchiectasis. Less is known about the real risk factors that could lead to hospitalization. Ringshausen et al.²¹ reported that the average annual hospitalizations in the United States was 16.5 admissions per 100,000 inhabitants, while in Germany this value was 9.4. In our study, there were 9 (9%) hospitalizations during the follow-up. Notably, 5 individuals required hospitalization due to bronchiectasis, and 1 patient required a new hospitalization.

Hemoptysis is another complication that can affect bronchiectasis patients and may require immediate medical assistance and the administration of large blood volumes. In their recent study, Bhalla et al.²² described the main etiologies of hemoptysis in patients who sought emergency care in India. Of the patients admitted, 65% had hemoptysis due to active pulmonary TB or its sequelae and 9.3% of cases were due to bronchiectasis. Lundgren et al.²³ who conducted their study in Brazil found that 38% of cases of hemoptysis were caused by bronchiectasis. In this study, of the 31 patients who reported small volumes of hemoptysis (<100 ml/24 h) or blood streaks, 17 previously had pulmonary TB.

Bronchiectasis individuals are commonly colonized by the pathogens PA and *Haemophilus influenzae*. In this study, 21 (21%) patients were colonized by PA. Colonization by PA may involve 25–58% of cases and tends to lead to a more rapid lung function decline, frequent exacerbations, and poorer quality of life²⁴.

We identified 79 patients with comorbidities concurrent with bronchiectasis, with half of the subjects presenting multiple comorbidities. The recent consensus stated that cardiovascular disorders, COPD, diabetes, gastroesophageal reflux disease (GERD), psychological diseases, and pulmonary hypertension are more likely to exist in conjunction with bronchiectasis and that such comorbidities contribute to morbidity and mortality, and worsening of the quality of life²⁵.

The main limitations of this study are related to sample size and the follow-up period, with long-term studies being required. Another limitation of the study was the recruitment of volunteers from a single-center specialized in bronchiectasis, representing a subgroup of patients who regularly attended medical appointments. However, one of the strengths of the article was its prospective design, with close monitoring and determining that quality of life needs to be incorporated as one of the indicators of therapeutic management.

CONCLUSION

Our population had a high frequency of exacerbations, multiple comorbidities, and airflow obstruction. Patients with NCFB presented with marked impairment in HRQoL with moderate-to-extreme limitations of their daily activities. The quality of life tended to worsen in the presence of exacerbations and in individuals who sought emergency care and had comorbidities, colonization, and hospitalization. The incorporation of a quality-of-life assessment in patients with bronchiectasis in the clinical practice is a necessary effort to be implemented, considering that this parameter may lead to an individualized treatment, thus improving the outcomes for these patients.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

SPM, BRT, RR: Conceptualization and writing – original draft. **SPM, CHC, AJL, CHC, BRT:** Data curation. **SPM, REBS, WC:** Investigation. **SPM, BRT, CHC, RR:** Methodology. **BRT:** Formal analysis. **SPM, RR:** Writing – review and editing, and project administration. **RR:** Supervision.

REFERENCES

1. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl. 1):1-69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
2. Sami R, Zohal M, Khanali F, Esmailzadehha N. Quality of life and its determinants in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *J Res Med Sci*. 2021;26:27. PMID: 34345238
3. Lopes AJ, Camilo GB, Menezes SLS, Guimarães FS. Impact of different etiologies of bronchiectasis on the pulmonary function tests. *Clin Med Res*. 2015;13(1):12-9. <https://doi.org/10.3121/cmr.2014.1236>
4. Redondo MT, Ferri S, Chalmers JD. Exacerbations of bronchiectasis in adults. *Community Acquir Infect*. 2016;3(2):43-50. <https://doi.org/10.4103/2225-6482.184910>
5. 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):1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
6. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. 2017;14(4):377-84. <https://doi.org/10.1177/1479972317709649>
7. Walter KS, Martinez L, Arakaki-Sanchez D, Sequera VG, Estigarribia Sanabria G, Cohen T et al. The escalating tuberculosis crisis in central and South American prisons. *Lancet*. 2021;397(10284):1591-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32578-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32578-2)
8. Capone RB, Capone D, Mafort T, Mogami R, Rodrigues RS, Menna Barreto M, et al. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment. *Pulm Med*. 2017;2017:9876768. <https://doi.org/10.1155/2017/9876768>
9. Bogossian M, Santoro IL, Jamnik S, Romaldini H. Bronchiectasis: a study of 314 cases tuberculosis x non-tuberculosis. *J Pneumol*. 1998;24(1):11-6.
10. Athanazio RA. Bronchiectasis: moving from an orphan disease to an unpleasant socioeconomic burden. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00507-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00507-2021>
11. Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmao-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making*. 2016;36(2):253-63. <https://doi.org/10.1177/0272989X15613521>
12. 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):1110-8. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>
13. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):969-79. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30320-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30320-4)
14. 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>
15. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34(2):361-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.00163208>
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>

17. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis Research Registry. *Chest*. 2017;151(5):982-92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.055>
18. Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4219. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004219>
19. Xu JF, Ji XB, Li HP, Lu HW, Fei K, Fan LH, et al. Bronchiectasis caused by pulmonary tuberculosis: The epidemiology, clinical presentations and the differences from non-tuberculosis-caused bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl. 57):P2796.
20. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4-Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63(3):269-76. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060913>
21. Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hamalainen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One*. 2013;8(8):e71109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071109>
22. Bhalla A, Pannu AK, Suri V. Etiology and outcome of moderate-to-massive hemoptysis: Experience from a tertiary care center of North India. *Int J Mycobacteriol*. 2017;6(3):307-10. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_54_17
23. Lundgren FL, Costa AM, Figueiredo LC, Borba PC. Hemoptysis in a referral hospital for pulmonology. *J Bras Pneumol*. 2010;36(3):320-4. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000300009>
24. 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>
25. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2021:S2213-2600(21)00277-0. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00277-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00277-0) [Online ahead of print].

3.2 Estudo 2: Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up (Artigo publicado)

Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up

Simone Paulo Mateus, PhD^a, Marcelo Ribeiro-Alves, PhD^b, Raquel Esteves Brandão Salles, MD^a, Walter Costa, MD^a, Claudia Henrique da Costa, PhD^a, Agnaldo José Lopes, PhD^a, Thiago Prudente Bártholo, PhD^a, Thiago Thomaz Mafort, PhD^a, Bernardo Rangel Tura, PhD^c, Rogério Rufino, PhD^{a,*}

^a Department of Chest Diseases, Rio de Janeiro State University, Pulmonology Service, Rio de Janeiro, Brazil, ^b Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, ^c National Institute of Cardiology, Laranjeiras, Brazil.

* Correspondence: Rogério Rufino, Department of Chest Diseases, Rio de Janeiro State University, Pulmonology Service, Rio de Janeiro, Brazil (e-mail: rrufino.uerj@gmail.com).

The authors declare no conflicts of interest.

How to cite this article: Mateus SP, Ribeiro-Alves M, Salles REB, Costa W, Costa CHd, Lopes AJ, Bártholo TP, Mafort TT, Tura BR, Rufino R. Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up. Medicine. 2022;101:52(e32537).

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000032537>

Abstract

To identify risk factors associated with all-cause mortality in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis (NCFB). This prospective cohort study included 120 adult patients with NCFB, who were regularly treated at a specialized outpatient clinic of a university hospital between January 2017 and June 2020. All patients were diagnosed using high-resolution computed tomography. Demographic and clinical data, pulmonary function tests, and the Euro-quality-of-life 5-domain 3-level questionnaire were analyzed. The factors associated with death were determined using the Cox proportional hazard model. The all-cause mortality rate at 41 months was 10.8%. Adjusted multivariate analysis showed that the main contributing predictors for mortality were the female sex, smoking, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, emergency visits, use of antibiotics due to exacerbation, secretion color change, exacerbation, predicted forced expiratory volume in 1 second, predicted forced vital capacity, lack of respiratory physiotherapy, absence of vaccination against pneumococci, and mobility domain. Multiple factors have contribute to unfavorable outcomes in patients with NCFB, and early recognition of these factors may improve care management.

Abbreviations: BMI = body mass index, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, EQ-5D-3L = Euro Quality-Of-Life 5-Domain 3-Level Questionnaire, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, FVC = forced vital capacity, GD = group of patients who died, GS = group of survivors, HRCT = high-resolution computed tomography, NCFB = noncystic fibrosis bronchiectasis, pY = person-years, QoL = quality-of-life.

Keywords:

bronchiectasis; mortality; quality of life; exacerbation; hospitalization; spirometry.

1. Introduction

Noncystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) is a chronic, irreversible respiratory disease with a clinical course that oscillates between periods of exacerbation and spontaneously decreased symptoms. Bronchiectasis can affect people at any stage of life; however, it has the highest incidence among older people ^[1-3]. In recent decades, an increasing number of cases of bronchiectasis have been reported, mainly due to the introduction of high-resolution computed tomography (HRCT) ^[4,5] for its diagnosis. HRCT can also estimate the extent of the disease and monitor its progression ^[4,5].

The etiologies vary geographically ^[1,3] and may be associated with congenital or acquired conditions. There are many cases with undetermined etiologies, despite performing all tests recommended for etiological investigation, identified as idiopathic bronchiectasis ^[4]. Various comorbidities are often associated with bronchiectasis ^[5,6]. The coexistence of other diseases can be a

risk factor for mortality in patients with bronchiectasis ^[6,7]. Some predictors have been correlated with higher mortality in patients with NCFB; however, these predictors have not been well determined in Brazilian patients ^[8]. A better understanding of risk factors would optimize care and establish more efficient therapeutic approaches. Therefore, this study aimed to identify risk factors for mortality in patients with NCFB during outpatient follow-up at a tertiary institution.

2. Methods

2.1 Patients and study design

This prospective, single-center cohort study enrolled patients with NCFB who were followed-up for 3 years from January 2017 to June 2020. The study was approved by the Research Ethics Committee of Pedro Ernesto University Hospital (no. 1,823,665). All participants signed the informed consent form.

The participants were diagnosed with bronchiectasis confirmed by chest HRCT, which was performed by 2 radiologists and 2 pulmonologists. Demographic and clinical data, pulmonary function tests, and the Euro-quality-of-life (QoL) 5-domain 3-level (EQ-5D-3L) questionnaire were collected and administered during the initial interview ^[9]. The following variables were included: sex, age, weight, height, dyspnea scale (Modified Medical Research Council), number of emergency room visits, antibiotic usage and its purpose, secretion volume and appearance, presence of hemoptysis, number of exacerbations, hospitalization in the previous year, etiology, number of lung lobes affected on chest HRCT, use of oxygen therapy, infectious agents in culture, smoking, comorbidities, history of pulmonary tuberculosis, previous surgery/thoracic resection, vaccination for influenza and pneumococcus, regular respiratory physiotherapy, and history of recurrent pneumonia (Additional file). Patients with bronchiectasis were classified into 2 groups; the group of survivors (GS) and the group of patients who died (GD) after a 3-year follow-up period.

2.2 Variables

Bronchiectasis cases under etiological investigation were defined as those with undetermined etiology. Exacerbation was defined as patient care in an unscheduled or emergency outpatient unit, with or without the need for antibiotic therapy, and the association of at least 3 of 4 clinical signs (increased intensity of dyspnea, increased daily sputum volume, secretion color change, or fever) ^[10,11]. Chronic colonization was defined as the isolation of the same pathogen in 2 or more positive cultures within 1 year, with a minimum interval of 3 months between samples ^[4]. Sputum was classified as mucoid (light), mucopurulent (pale yellow or pale green), or purulent (dark yellow or dark green) ^[12]. Survival time was measured from the date of clinical diagnosis, or in case of its absence, the date of the first consultation at the medical specialty clinic until death or termination of the study, whichever occurred

first. The follow-up method was based on routine medical consultation or telephone contact with the patient or family member (Table 1) when the interval was longer than 3 months.

3.1 Statistical analysis

The Mann-Whitney U test was used to compare baseline demographic and clinical data for continuous numerical variables, and Chi-square tests were used for categorical nominal variables to evaluate frequency independence between these variables and death. To estimate the hazard of progression to death, person-years (pY) at risk were calculated based on the number of follow-up years with bronchiectasis for each patient. Live patients were censored at the end of the follow-up period. The effects of various risk factors on death were assessed using adjusted hazard ratios and their corresponding 95% confidence intervals, which were estimated using the Cox proportional hazards multiple regression models. In addition to disease types, any clinical or phenotypic features at least suggestively associated with the outcome were introduced as confounders ($P \leq .1$) to eliminate any possible bias introduced by convenience sampling. Whenever needed, continuous numerical variables were categorized using the round integer number closest to either the median or the percentiles 0.33 and 0.66, respectively. In addition, the prevalence rates and 95% confidence interval of patients with bronchiectasis were estimated according to asymptotic standard errors calculated from a gamma distribution. Two-tailed levels of significance ≤ 0.01 , 0.05, and 0.1 were considered “highly significant”, “significant”, and “suggestive”, respectively. All statistical analyses were performed using the R software version 3.6.4.

Table1. Cox proportional hazard analysis of factors associated with mortality in patients with bronchiectasis

	aHR *	95% confidence interval	P value
Demographic data			
Female	8.14	2.39– 27.78	.001
BMI, kg/m ² (< 24.9)	0.12	0.04– 0.36	.0002
Etiology (post-infection nontuberculosis)	0.13	0.04– 0.52	.004
Comorbidities			
Diabetes	3.92	1.09– 14.10	.037
COPD	4.03	1.28– 12.74	.018
Current smoker	22.46	2.03– 248.74	.011
Worsening of symptoms, previous year			
Emergency visit, (twice)	36.77	4.10–330.14	.001
Exacerbation	3.78	1.05– 13.65	.042
Sputum color change	8.19	2.45– 27.38	.001
Use of antibiotic due to exacerbation	11.17	2.25– 55.48	.003
Spirometric data			
FEV ₁ % predicted (< 53.5)	6.51	1.60– 26.46	.009
FVC % predicted (< 66.5)	36.17	5.72– 228.59	.0001
Quality of life, EQ-5D-3L			
Mobility	5.57	1.46– 21.21	.012
Anxiety/depression	2.91	0.82– 10.39	.100
Valuation (< 0.65)	0.57	0.16– 2.03	.382
VAS (<70)	4.41	1.33– 14.59	.015
Prophylactic measures			
Absence of respiratory physiotherapy	41.32	4.97– 343.68	.001
Influenza vaccination	0.09	0.02– 0.36	.001
Absence of pneumococcal vaccination	7.00	2.90– 24.48	.002

aHR* = adjusted hazard ratio; BMI= body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; VAS = Visual Analogue Scale.

3. RESULTS

3.1 Baseline characteristics

A total of 121 patients who were regularly monitored at the bronchiectasis outpatient clinic of the Department of Pulmonology of Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, were eligible for the study. One participant withdrew consent and was excluded. The analyses were performed for 120 patients. Thirteen deaths (10.8%) occurred during the study. The median survival time (interquartile range, IQR) was 4.19 (2.19 - 10.87) years in the GD. The baseline and clinical characteristics of the patients included in the study are summarized in Table 2. The analysis identified that patients in the GD group were older than those in the GS group, with median ages of 71 (IQR = 23) and 59 years (IQR = 18.5), respectively. Regarding the sex distribution, there was a predominance of women in both groups (72% in the GS group and 53.8% in the GD group). Most patients in the GS group had a normal body mass index (BMI), which was significantly lower in the GD group ($P = .014$). There were no statistically significant differences between the 2 groups in terms of dyspnea, smoking, hemoptysis, emergency room visits, exacerbation, hospitalization, oral antibiotic therapy, and vaccination. In the GD group, dyspnea (modified Medical Research Council scale) was reported

as grade 0 (7.7%), grade 1 (46.2%), grade 2 (38.5%), and grade 3 (7.7%). Dyspnea in the GS group was reported as grade 0 (15%), grade 1 (42.1%), grade 2 (20.6%), or grade 3 (22.4%). Both groups had a higher incidence of bronchiectasis related to pulmonary tuberculosis sequelae (38.5% in GS and 56.1% in GD). Pulmonary involvement in 2 or more lobes was identified by chest HRCT in all (100%) patients in the GD group and 86 (80.4%) patients in the GS group, with no significant difference between the 2 groups. Of the 13 patients who died, 12 (92.3%) presented with hypersecretion and 9 (69.2%) had a history of multiple comorbidities. The most prevalent coexisting disease in the GD group was systemic arterial hypertension in 61.5% of patients, followed by chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (38.5%) and diabetes mellitus (30.8%). Additionally, these patients had a higher frequency of recurrent pneumonia (69.2%) and rhinosinusitis (69.2%). Four (30.8%) patients had visited the emergency care unit at least once in the previous year because of exacerbation. However, none of the patients were hospitalized. In the GS group, 3 patients (2.5%) required hospital admission because of severe exacerbation. Hemoptysis was reported by patients in both groups (GS, 11.2%; GD, 7.7%). Furthermore, 32.7% of the patients in the GS group showed no secretion, 25.2% had mucoid secretion, 35.8% had purulent secretion, and 6.5% had mucopurulent sputum. In the GD group, 7.7% of the patients had no secretion, most of them (53.8%) had mucoid secretion, and 38.5% had purulent sputum.

Pseudomonas aeruginosa colonization was observed in sputum samples from both groups (GS, 17.8%; GD, 23.1%). Half of the patients (50%) received oral antibiotic therapy in the previous year. In the GS group, 26 (21.7%) patients used it prophylactically, 26 (21.7%) used it because of exacerbation, and 8 (6.7%) used both therapies concomitantly. In addition, 4 patients (30.8%) used prophylactic antibiotic therapy, 2 (15.4%) used it because of exacerbation, and 2 (15.4%) used both therapies concomitantly.

In addition, more than half of the patients in both groups received influenza vaccination (GS, 81.3%; GD 76.9%), with similar pneumococcal immunization rates in both groups (35.5% for GS and 38.5% for GD). Less than 8% of the study population were enrolled in a routine respiratory physiotherapy program (GS, 7.5%; GD, 7.7%). The comparison of spirometry results between the 2 groups showed statistically significant differences in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ($P = .023$), forced vital capacity (FVC) ($P = .025$), and FEV₁/FVC ratio ($P = .024$). QoL was assessed using the EQ-5D-3L questionnaire, which showed that most patients in both groups had moderate problems in 4 of the 5 dimensions: mobility (61.7% in GS and 76.9% in GD), difficulties in performing their usual activities (72.9% in GS and 69.2% in GD), pain/malaise (62.6% in GS and 76.9% in GD), and anxiety/depression (50.5% in GS and 53.8% in GD). Both groups showed no statistically significant differences in QoL parameters.

Table 1. General characteristics of the study population with nonfibrocystic bronchiectasis

Variables	Overall cohort	Alive	Died	P value
Number of patients, n	120	107	13	
Female, n (%)	84 (70.0)	77 (72.0)	7 (53.8)	.305
Age, year, median (IQR)	59.50 (19.25)	59.0 (18.50)	71.0 (23.00)	.106
BMI, kg/m ² , median (IQR)	23.64 (6.27)	24.02 (6.07)	20.66 (6.06)	.014
Comorbidity, n (%)				
Without comorbidities	24 (20.0)	21 (19.6)	3 (23.1)	.188
With comorbidities	35 (29.2)	34 (31.8)	1 (7.7)	
≥ 2 comorbidities	61 (50.8)	52 (48.6)	9 (69.2)	
Systemic Arterial Hypertension, n (%)	57 (47.5)	49 (45.8)	8 (61.5)	.436
Cardiovascular disease, n (%)	11 (9.2)	11 (10.3)	0 (0.0)	.481
Diabetes Mellitus, n (%)	19 (15.8)	15 (14.0)	4 (30.8)	.246
GERD, n (%)	11 (9.2)	11 (10.3)	0 (0.0)	.481
Cardiovascular disease, n(%)	14 (11.7)	12 (11.2)	2 (15.4)	1
Neoplastic disease, n (%)	9 (7.5)	7 (6.5)	2 (15.4)	.558
Hypothyroidism, n (%)	4 (3.3)	2 (1.9)	2 (15.4)	.081
COPD, n (%)	33 (27.5)	28 (26.2)	5 (38.5)	.543
Asthma, n (%)	24 (20.0)	23 (21.5)	1 (7.7)	.419
Previous tuberculosis, n (%)	68 (56.7)	62 (57.9)	6 (46.2)	.607
Rhinosinusitis, n (%)	68 (56.7)	59 (55.1)	9 (69.2)	.502
Recurrent pneumonia, n (%)	65 (54.2)	56 (52.3)	9 (69.2)	.390
Smoking status, n (%)				
Never smoker	94 (78.3)	85 (79.4)	9 (69.2)	.826
Active smoker	6 (5.0)	5 (4.7)	1 (7.7)	
Ex-smoker	15 (12.5)	13 (12.1)	2 (15.4)	
Passive smoker	5 (4.2)	4 (3.7)	1 (7.7)	
Etiology, n (%)				
Idiopathic	15 (12.5)	14 (13.1)	1 (7.7)	.239
Post-infection tuberculosis	65 (54.2)	60 (56.1)	5 (38.5)	
Post-infection non-tuberculosis	25 (20.8)	22 (20.6)	3 (23.1)	
Undetermined ^a	12 (10.0)	9 (8.4)	3 (23.1)	
Kartagener Syndrome	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (7.7)	
Primary Immunodeficiency	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	
Affected lobes, n (%)				
One lobe	21 (17.5)	21 (19.6)	0 (0.0)	.170
≥ 2 lobes	99 (82.5)	86 (80.4)	13 (100.0)	
Colonization <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	22 (18.3)	19 (17.8)	3 (23.1)	.929
Colonization others microorganisms ^b , n (%)	16 (13.3)	15 (14.0)	1 (7.7)	.840
Baseline PFT, n	100	89	11	
FEV ₁ (% predicted), median (IQR)	53.35 (35.17)	56.00 (36.90)	34.40 (17.95)	.023
FVC (% predicted), median (IQR)	66.40 (29.38)	69.00 (29.20)	50.90 (16.45)	.025
FEV ₁ /FVC ratio (%), median (IQR)	79.55 (24.92)	82.50 (23.50)	66.20 (17.20)	.024

Legends: n: number of patients (percentage); IQR: interquartile range; BMI: body mass index; GERD: Gastroesophageal Reflux Disease; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; PFT: pulmonary functional test; FEV₁ : forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity. ^aundetermined: cases in etiological investigation; ^b*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus spp.*, *Aspergillus flavus* and non-tuberculous mycobacteriosis.

Obs. Analyzed with the Mann-Whitney U test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables.

3.2 Mortality and causes of death

Overall, 13 (10.8%) patients died of various causes during the study period. No deaths occurred during the first year of the follow-up. However, 8 patients died in the second year and 5 in the third year (6.6% and 4.2%, respectively). Deaths related to the circulatory system accounted for 30.8% of all

deaths, followed by infectious and parasitic diseases (23.1%), neoplasms (15.4%), digestive system diseases (15.4%), respiratory system diseases (7.7%), and external morbidities and mortality (7.7%). According to the International Classification of Diseases, the causes of death during the study period were acute myocardial infarction, cerebrovascular diseases, liver fibrosis and cirrhosis, digestive hemorrhage, septicemia, human immunodeficiency virus diseases, COPD, and laryngeal and breast cancer.

3.3 Potential risk factors for mortality

Cox proportional hazards analysis results after adjusting for age, BMI, hypothyroidism, diabetes, and secretion appearance are shown in Table 1. Variables that were significantly associated with an increased risk of death were female sex, active smoker, diabetes, COPD, emergency room visits, use of oral antibiotics due to exacerbation, secretion color change, exacerbation, FEV₁, FVC, lack of respiratory physiotherapy, lack of pneumococcal vaccination, mobility domain (EQ-5D-3L), and visual analog scale scores. However, a BMI within the normal range, postinfectious nontuberculosis etiology, and influenza vaccine had a protective effect on mortality.

4. Discussion

This study showed that sex, smoking, diabetes, COPD, emergency room visits, use of oral antibiotics due to exacerbation, sputum color change, exacerbation, spirometric indicators, lack of respiratory physiotherapy, absence of vaccination against pneumococci, limited mobility (EQ-5D-3L), and self-rated health (visual analog scale) correlated with the risk of mortality in patients with NCFB. Other factors, such as normal BMI, nontuberculosis postinfectious etiology, and regular influenza vaccination, played a protective role. This study also reported a high all-cause mortality rate of 10.8% after a mean follow-up period of 40 months. Cardiovascular diseases accounted for 30.8% of all deaths in this cohort, with acute myocardial infarction as the main cause. There was a higher percentage of deaths from nonrespiratory causes, which may be explained by the prevalence of multiple comorbidities.

The mortality rate of patients with bronchiectasis has increased over the past decade. Despite this huge problem, few studies have focused on this issue in these patients. The mortality rate observed in the present study was similar to that reported in previous studies. Goeminne et al ^[13] reported a mortality rate of 10.6% among 539 patients in a 41-month retrospective study. One study with 91 patients found a survival rate of 91% over a 4-year follow-up, 83.5% over an 8-year follow-up, and 68.3% after 12.3 years ^[14]. Onem et al ^[15] reported a mortality rate of 16.3% in 98 outpatients in a 4-

year prospective study. A large study with an Asian population including 18,134 patients with bronchiectasis reported that 9.2% died over a mean follow-up period of 5.8-year^[16].

Hypertension, rhinosinusitis, recurrent pneumonia, COPD, asthma, and diabetes mellitus were the main comorbidities identified in the present cohort. The presence of comorbidities has been identified as a risk factor for increased mortality in patients with BNFC^[6,17]; however, it was not considered a predictor of increased death rate in the present study. A previous study showed that comorbidities increase the mortality rate of patients with bronchiectasis^[14].

Bronchiectasis has numerous causes, although it has often been reported to coexist with COPD. COPD is also one of the factors associated with a higher risk of death. Some studies have shown that the association between bronchiectasis and COPD increases the risk of mortality^[6,18]. Post-TB sequelae are the main conditions associated with the development of bronchiectasis; however, this may be due to the high incidence of pulmonary tuberculosis infection in Brazil. There was no association between post-TB infection and a poor prognosis. Corroborating previous studies, countries with a high incidence of *Mycobacterium tuberculosis* infection commonly have high rates of postinfectious tuberculosis bronchiectasis cases^[19-22].

Exacerbation was also identified as a risk factor for death in patients with bronchiectasis in the present cohort. The clinical course of bronchiectasis can be marked by exacerbations ranging from the onset of slightly increased respiratory symptoms to respiratory failure, which is the most severe presentation^[10]. Increased sputum volume, purulence, cough exacerbation, dyspnea, and systemic symptoms are frequent exacerbations^[10]. Chang et al^[23] reported that exacerbations worsen QoL, reduce lung function^[8], increase hospitalizations, and result in a long-term respiratory decline.

FEV₁ and FVC were correlated with worse prognosis in patients with NCFB. Airflow limitations has been associated with an increased risk of mortality^[16,24]. Spirometric data can help to assess disease progression and severity. Patients with NCFB often present with obstructive disorder^[7,15].

This study showed compromised QoL in the study cohort using the EQ-5D-3L questionnaire^[8]. This finding corroborates the cross-sectional study conducted in Korea with 19,851 participants with and without bronchiectasis, which reported worse QoL and mobility difficulties in patients with bronchiectasis^[20]. The present study showed that the mobility domain is associated with risk of death.

Lack of pneumococcal vaccination is another risk factor contributing to mortality. Approximately 65% of patients had no pneumococcal vaccination. Most patients received regular influenza vaccination. A protective relationship between regular influenza vaccination and mortality was observed. Previous studies have recommended the use of the pneumococcal vaccine^[25,26] in patients with chronic lung diseases and reported that they can reduce the risk of complications and death^[4,28]. Menéndez et al,^[28] patients with bronchiectasis who were immunized with the pneumococcal vaccine

had reduced hospitalizations due to exacerbations. Preventive measures, including vaccination and regular medical appointments, are associated with better survival in patients with NCFB [15]. Patients with incomplete immunization are referred to the Immunobiological Reference Center. Less than 10% of the patients were included in a respiratory rehabilitation program, possibly because of difficult access to the health system.

This study had some limitations. First, the study population was recruited from a single center and consisted of a limited number of participants. Second, the time to survival follow-up may be considered short, and many patients did not undergo rehabilitation or preventive vaccination, despite being instructed to do so.

In conclusion, this study identified potential factors associated with the risk of mortality in patients with bronchiectasis and highlighted that some of these factors are modifiable and can therefore be addressed using a preventive approach.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the Pulmonology Service, Department of Chest Diseases, Medical Sciences Faculty, Rio de Janeiro State University, Brazil.

References

- [1] Huang HY, Chung FT, Lo CY, et al. Etiology and characteristics of patients with bronchiectasis in Taiwan: a cohort study from 2002 to 2016. *BMC Pulm Med.* 2020;20:45.
- [2] Bellelli G, Chalmers JD, Sotgiu G, et al. Characterization of bronchiectasis in the elderly. *Respir Med.* 2016;119:13–9.
- [3] Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, et al. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2018;18:83.
- [4] Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet.* 2018;392:880–90.
- [5] Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-Garcia L, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res.* 2018;19:43.
- [6] McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, et al. Comorbidities and the risk of mortality in

- patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:969–79.
- [7] Webb P, King J, Baxter C, et al. Management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82:1–9.
- [8] Clofent D, Álvarez A, Traversi L, et al. Comorbidities and mortality risk factors for patients with bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:623–34.
- [9] Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states: results from a saturation study. *Med Decis Making*. 2016;36:253–63.
- [10] 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.
- [11] Redondo MT, Ferri S, Chalmers JD. Exacerbations of bronchiectasis in adults. *Community Acquir Infect*. 2016;3:43–50.
- [12] Cohen R, Shteinberg M. Diagnosis and evaluation of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022;43:7–22.
- [13] Nowiński A, Stachyra K, Szybińska M, et al. The influence of comorbidities on mortality in bronchiectasis: a prospective, observational study. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30:1315–21.
- [14] Choi H, Yang B, Kim YJ, et al. Increased mortality in patients with non cystic fibrosis bronchiectasis with respiratory comorbidities. *Sci Rep*. 2021;11:7126.
- [15] Macfarlane L, Kumar K, Scoones T, et al. Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e571–7.
- [16] Sin S, Yun SY, Kim JM, et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res*. 2019;20:271.
- [17] Çiftçi F, Şen E, Saryal SB, et al. The factors affecting survival in patients with bronchiectasis. *Turk J Med Sci*. 2016;46:1838–45.
- [18] Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med*. 2014;108:287–96.
- [19] Bogossian M, Santoro IL, Jamnik S, et al. Bronchiectasis: a study of 314 cases tuberculosis x non-tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 1998;24:11–6.
- [20] Yang B, Jang HJ, Chung SJ, et al. Factors associated with bronchiectasis in Korea: a national database study. *Ann Transl Med*. 2020;8:1350.
- [21] Lin JL, Xu JF, Qu JM. Bronchiectasis in China. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:609–16.
- [22] Dhar R, Singh S, Talwar D, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1269–79.

- [23] Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4–non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63:269–76.
- [24] Amati F, Simonetta E, Gramegna A, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2019;28:190055190055.
- [25] Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol*. 2019;45:e20190122.
- [26] Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, et al. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 5):52–8.
- [27] Mirsaeidi M, Ebrahimi G, Allen MB, et al. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases. *Am J Med*. 2014;127:886.e1–8.
- [28] Menéndez R, Méndez R, Polverino E, et al. Factors associated with hospitalization in bronchiectasis exacerbations: a one-year follow-up study. *Respir Res*. 2017;18:176.

CONCLUSÕES

- a) Predomínio de mulheres na coorte estudada;
- b) A maioria dos pacientes com BNFC apresentaram múltiplas comorbidades, frequentes exacerbações e evidências espirométricas de obstrução ao fluxo de ar;
- c) Principal etiologia para o desenvolvimento de bronquiectasias estava relacionada as sequela pós TB e foi observado mais frequentemente acometimento em dois ou mais lobos pulmonares;
- d) Os pacientes apresentaram limitações das atividades diárias e um impacto significativo na qualidade de vida medido pelo EQ-5D-3L;
- e) O questionário EQ-5D-3L pode ser uma ferramenta de monitoramento da qualidade de vida dos pacientes com BNFC;
- f) Exacerbação, atendimento de emergência, comorbidades, colonização e internação hospitalar foram associados a pior qualidade de vida;
- g) O tempo de sobrevida mediano no grupo de óbitos foi de 4,19 anos;
- h) A coorte apresentou elevada mortalidade por todas as causas;
- i) No primeiro ano de acompanhamento não ocorreu o evento morte. A mortalidade em 2 anos foi de 6,6% e em 3 anos de 4,2%.
- j) A principal causa de morte foi relacionada às doenças cardiovasculares, seguida pelas doenças infecciosas e parasitárias, neoplasias, doenças do sistema digestivo, doenças do sistema respiratório e causas externas de morbidade e mortalidade;
- k) Sexo, tabagismo, diabetes, DPOC, atendimentos de emergência, uso de antibióticos orais por exacerbação, alteração da coloração do escarro, exacerbação, indicadores espirométricos, falta de fisioterapia respiratória, ausência de vacinação contra pneumococos, mobilidade limitada (EQ-5D-3L) e autoavaliação de saúde (EAV) foram as variáveis significativas associadas ao maior risco de mortalidade, enquanto que o IMC normal, etiologia pós-infecciosa não tuberculosa e vacinação regular contra influenza desempenharam um papel de proteção;

REFERÊNCIAS

1. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1277-84. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9906120>
2. Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest*. 1999;116(4):1063-74. <https://doi.org/10.1378/chest.116.4.1063>
3. Laennec RTH. *De l'auscultation médiate ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur*, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Tome premier. Paris: Brosson et Chaudé; 1819:1-513.
4. 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>
5. Martínez-García MÁ, Polverino E, Aksamit T. Bronchiectasis and chronic airway disease: it is not just about asthma and COPD. *Chest J*. 2018;154(4):737-39. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.024>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Perfil da morbimortalidade por doenças respiratórias crônicas no Brasil, 2003 a 2013. *Boletim Epidemiológico*. 2016;47(19):1-9. ISSN 2358-9450
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Experiências de Programas de Controle da Tuberculose: 'Porque juntos iremos detectar, tratar e acabar com a tuberculose como problema de saúde pública no Brasil'. *Boletim Epidemiológico*. 2018;49(37):1-13. ISSN 3952-7864
8. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018;392:880-890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31767-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31767-7)
9. Martínez-García MÁ, Aksamit TR, Agusti A. Clinical fingerprinting: a way to address the complexity and heterogeneity of bronchiectasis in practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(1):14-19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0604PP>
10. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz 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>
11. McShane JP, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):647-56. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0411CI>
12. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1628-32. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2105083>

13. Chalmers JD, Elborn JS. Reclaiming the name 'bronchiectasis'. *Thorax*. 2015;70(5):399-400. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206956>
14. Martínez-García MÁ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña J. et al. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739-45. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.739>
15. Oliveira C, Oliveira G, Espildora F, Giron RM, Muñoz G, Quittner AL, et al. Validation of a Quality of Life Questionnaire for Bronchiectasis: Psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0. *Qual Life Res*. 2014;23(4):1279–92. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0560-0>
16. Yang B, Jang HJ, Chung SJ, Yoo SJ, Kim T, Kim SH, et al. Factors associated with bronchiectasis in Korea: a national database study. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1350. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4873>
17. 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>
18. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis:4· Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63:269-276. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060913>
19. Chalmers JD. Bronchiectasis in adults: epidemiology, assessment of severity and prognosis. *Curr Pulmonol Rep*. 2015;4: 142-151. <https://doi.org/10.1007/s13665-015-0120-x>
20. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam 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>
21. 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>
22. Weycker D, Edelsberg J, Oster G; Tino, G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005;12:205-9. <https://doi.org/10.1097/01.cpm.0000171422.98696.ed>
23. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, 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. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0099>
24. Clofent D, Álvarez A, Traversi L, Culebras M, Llorca K, Polverino E. Comorbidities and mortality risk factors for patients with bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(5):623-634. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1886084>
25. 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>

26. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Bronchiectasis Research Registry Consortium. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis research registry. *Chest*. 2017;151(5):982-92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.055>
27. Martínez-García MÁ, Soler-Catalunã JJ, Sanz YD, Serra PC, Lerma MA, Vicente JB, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130–7. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1758>
28. “Definition of bronchiectasis”. Oxford University Press. Lexico.com. (2021). Available: <https://www.lexico.com/en/definition/bronchiectasis>. Accessed: 10 september 2021.
29. 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>
30. Bellelli G, Chalmers JD, Sotgiu G, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, et al. Characterization of bronchiectasis in the elderly. *Respiratory Medicine*. 2016;119:13-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.08.008>
31. Huang HY, Chung FT, Lo CY, Lin HC, Huang YT, Yeh CH, et al. Etiology and characteristics of patients with bronchiectasis in Taiwan: a cohort study from 2002 to 2016. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(45):1-11. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1080-7>
32. O'Donnell A.E. Bronchiectasis. *Chest*. 2008;134:815–23. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0776>
33. 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 of Med*. 2015;73(4):147–54. PMID: 25968285
34. World Health Organization. (2015). International statistical classification of diseases and related health problems. World Health Organization. 10th revision, Fifth edition. 2016; 3:1-1080. ISBN 9789241549165
35. Abécassis A. Contribution à l'étude de l'origine syphilitique des dilatations bronchiques: leur coexistence avec certaines lésions viscérales d'origine syphilitique. *França. P. Legendre & cie*; 1910:1- 115.
36. Reynaud AC. Mémoire sur l'oblitération des bronches. *Mem Acad Med. Paris* 1835; 4: 117-167.
37. Hasse KE. An Anatomical description of the diseases of the organs of circulation and respiration. London: Sydenham Society; 1846:1-400.
38. Khaitan PG, D'Amico TA. Milestones in thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(6):2779-89. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.149>
39. Cruz Roldán, D. La broncografía. Técnica intrabronquial selectiva. Sus relaciones con la radiografía simple y con la broncoscopia. *Rev Fac Med*. 1951; 19(7):259-96.

40. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5(3):233-47. <https://doi.org/10.1136/thx.5.3.233>
41. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax*. 1952;7:213-239. <https://doi.org/10.1136/thx.7.3.213>
42. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15. PMID:3533593
43. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6(3):437-44. <https://doi.org/10.1097/00004728-198206000-00001>
44. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):233-48. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.007>
45. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MRF, Gomes M, Freitas CG, et al. Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. *J. bras. pneumol*. 2019;45(4):e20190122. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
46. 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>
47. Mobaireek KF. Noncystic fibrosis bronchiectasis: is it an orphan disease?. *Ann Thorac Med*. 2007;2(1):2. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.30353>
48. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax*. 2004;59(4):324-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.011577>
49. King PT, Daviskas E. Pathogenesis and diagnosis of bronchiectasis. *Breathe*. 2010;6:342-51. <https://doi.org/10.1183/18106838.0604.342>
50. 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>
51. Snell N, Gibson J, Jarrold I, Quint JK. Epidemiology of bronchiectasis in the UK: Findings from the British lung foundation's 'Respiratory health of the nation' project. *Respir Med*. 2019;158:21-23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.012>
52. Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hamalainen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One*. 2013;8(8):e71109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071109>
53. 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>

54. Monteagudo M, Rodriguez-Blanco T, Barrecheguren M, Simonet P, Miravitlles M. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Resp Med*. 2016;121:26-31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.014>
55. Aliberti S, Sotgiu G, Lapi F, Gramegna A, Cricelli C, Blasi F. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1050-0>
56. Choi H, Yang B, Nam H, Kyoung DS, Sim YS, Park HY, et al. Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea. *Eur Resp J*. 2019;54(2):1900194. <https://doi.org/10.1183/13993003.00194-2019>
57. Choi H, Ryu J, Kim Y, Yang B, Hwangbo B, Kong SY, et al. Incidence of bronchiectasis concerning tuberculosis epidemiology and other ecological factors: A Korean National Cohort Study. 2020;6(4):00097-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00097-2020>
58. Gonçalves JR, Pereira MC, Cerqueira EMFP, Magro DO, Moreira MM, Paschoal IA. Severe obstructive disease: similarities and differences between smoker and nonsmoker patients with COPD and/or bronchiectasis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):13-8. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.05.003>
59. 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>
60. Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *The Lancet Global Health*. 2019;7(9):1269-79. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30327-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30327-4)
61. Athanazio R, Pereira MC, Grambicka 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>
62. Bogossian M, Santoro IL, Jamnik S, Romaldini H. Bronchiectasis: a study of 314 cases tuberculosis x non-tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 1998; 24(1):11-6
63. Neto AG, Medeiro M, Gifoni J. Bronquiectasia localizada e multissegmentar: perfil clínico-epidemiológico e resultado do tratamento cirúrgico em 67 casos. *J Pneumol*. 2001;12:1-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862001000100002>
64. Moreira JS, Porto NS, Camargo JJP, Felicetti JC, Cardoso PFG, Moreira ALS, et al. Bronquiectasias: aspectos diagnósticos e terapêuticos Estudo de 170 pacientes. *J Pneumol*. 2003;29(5):258-63. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862003000500003>
65. Mateus SP, Salles REB, Costa W, da Silva CH, Lopes AJ, Tura BR, Rufino R. Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(3):329-36. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210710>

66. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:411-9. <https://doi.org/10.2147/COPD.S6133>
67. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*; v.18, n.346, p.1383–1393, 2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012519>
68. Goddard M. Histopathology of bronchiectasis. *Eur Respir Monogr*. 2011;(52):22-31. <https://doi.org/10.1183/1025448x.10003310>
69. Moll HH. A clinical and pathological study of bronchiectasis. *Q J Med*. 1932;25:457-69. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066598>
70. Paslawski M, Zlomaniec J. Small bronchiectasis and bronchiolectasis in high-resolution computer tomography (HRCT). *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2003;58(2):402-6. PMID: 15323226
71. Grenier P, Maurice F, Musset D, Menu Y, Nahum H. Bronchiectasis: assessment by thin-section CT. *Radiology*. 1986;161(1):95-9. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.1.3763889>
72. Boyton RJ. Bronchiectasis. *Medicine*. 2008;36(6):315-20. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2008.03.006>
73. van der Brugger-Bogaarts BA, van der Brugger HM, van Waes PF, Lammers JW. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest*. 1996;109(3):608-11. <https://doi.org/10.1378/chest.109.3.608>
74. Metersky ML. The initial evaluation of adults with bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):219-31. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.03.004>
75. Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. *Respir Med*. 2013;107(7):1001-07. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.013>
76. 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>
77. 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>
78. 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>
79. Kadowaki T, Yano S, Wakabayashi, Kobayashi K, Ishikawa S, Kimura M, et al. An analysis of etiology, causal pathogens, imaging patterns, and treatment of Japanese patients with bronchiectasis. *Resp Investig*. 2015;53:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2014.09.004>
80. Sharif N, Baig MS, Sharif S, Irfan M. Etiology, Clinical, Radiological, and Microbiological Profile of Patients with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis at a Tertiary Care Hospital of Pakistan. *Cureus*. 2020;12(3):e7208. <https://doi.org/10.7759/cureus.7208>

81. Qi Q, Wang W, Li T, Zhang, Li Y. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study. *Respirology*. 2015;20:917-24. <https://doi.org/10.1111/resp.12574>
82. 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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.012>
83. IP M, Lauder IJ, Wong WY, Lam WK, So SY. Multivariate analysis of factors affecting pulmonary function in bronchiectasis. *Respiration*. 1993;60(1):45-50. <https://doi.org/10.1159/000196172>
84. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Li HM, Yuan JJ, Zheng JP, et al. Bronchodilator response in adults with bronchiectasis: correlation with clinical parameters and prognostic implications. *J Thorac Dis*. 2016;8:14-23. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.05>
85. 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):1410-20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2202OC>
86. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
87. 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>
88. 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>
89. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Lin HM, et al. Effect of airway *Pseudomonas aeruginosa* isolation and infection on steady-state bronchiectasis in Guangzhou, China. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):625-36. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.04>
90. 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>
91. McDonnell MJ, Jary HR, Perry A, MacFarlane JG, Hester KLM, Small T, et al. Non Cystic fibrosis bronchiectasis: a longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. *Respir Med*. 2015;109(6):716-26. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.021>
92. 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>

93. Martínez-García MÁ, Oscullo G, Posadas T, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and lung function decline in patients with bronchiectasis. Clin Microbiol Infect. 2020;27(3):428-34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.007>
94. Wang R, Ding S, Lei C, Yang D, Luo H. The contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to clinical outcomes in bronchiectasis: a prospective cohort study. Ann Med. 2021;53(1):459-69. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1900594>
95. Mirsaeidi M, Hadid W, Ericsson B, Rodgers D, Sadikot RT. Non-tuberculous mycobacterial disease is common in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Int J Infect Dis. 2013;17(11):e1000-e1004. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.03.018>
96. Maiz L, Giron R, Oliveira C, Vendrell M, Nieto R, Matínez-García MA. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study. BMC Infect Dis. 2016;16(1):437. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1774-x>
97. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R, et al. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. Chest. 1995;108:955-61. <https://doi.org/10.1378/chest.108.4.955>
98. Oliveira C, Oliveira G, Gaspar I, Dorado A, Cruz I, Soriguer F, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. Qual Life Res. 2013;22(3):597-605. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0188-5>
99. Redondo MT, Ferri S, Chalmers JD. Exacerbations of bronchiectasis in adults. Community Acquir Infect. 2016;3:43-50. <https://doi.org/10.4103/2225-6482.184910>
100. Menéndez R, Mendez R, Polverino E, Rosales-Mayor E, Amara-Elori I, Reyes S, et al. Factors associated with hospitalization in bronchiectasis exacerbations: a one-year follow-up study. Respir Res. 2017;18(1):176. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0659-x>
101. 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>
102. Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmao-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. Med Decis Making. 2016;36(2):253-63.
103. Agborsangaya CB, Lahtinen M, Cooke T, Johnson JA. Comparing the EQ-5D 3L and 5L: measurement properties and association with chronic and multimorbidity in the general population. Health Qual Life Outcomes. 2014;12(1):74. . <https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-74>
104. Choi H, Yang B, Kim YJ, Sin S, Jo YS, Kim Y, et al. Increased mortality in patients with non cystic fibrosis bronchiectasis with respiratory comorbidities. Sci Rep. 2021;11(1):7126. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86407-8>
105. Sin S, Yun SY, Kim JM, Park CM, Cho J, Choi SM, et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Respir Res. 2019; 20(1):271. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1243-3>

106. Keistinen T, Saynajakangas O, Tuuponen T, Kivela SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2784-7.
<https://doi.org/10.1183/09031936.97.10122784>
107. Eren S, Esme H, Avci A. Risk factors affecting outcome and morbidity in the surgical management of bronchiectasis. *J Thorac cardiovasc Surg*. 2007; 134(2):392-98.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.04.024>
108. Alzeer AH, Masood M, Basha SJ, Saik SA. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC Pulm Med*. 2007; 7(1):17. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-7-17>
109. Dupont M, Gacouin A, Lena H, Lavoue S, Brinchault G, Deleval P, et al. Survival of patients with bronchiectasis after the first ICU stay for respiratory failure. *Chest*. 2004;125:1815-20.
<https://doi.org/10.1378/chest.125.5.1815>
110. Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, Seys S, Dupont LJ. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respir Res*. 2012;13(1):21. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-21>
111. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective cohort analysis. *Respiratory Medicine*. 2014;108(2):287-96.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.12.015>
112. 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>
113. Çiftçi F, Sen E, Saryal SB, Önen ZP, Gülbay B, Yildiz Ö, et al. The factors affecting survival in patients with bronchiectasis. *Turk J Med Sci*. 2016;46(6):1838-45.
<https://doi.org/10.3906/sag-1511-137>

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética

 	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UERJ	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Qualidade de Vida e prognóstico dos pacientes com Bronquiectásia não Fibrocísticas

Pesquisador: SIMONE PAULO MATEUS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61923316.1.0000.5259

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.823.665

Apresentação do Projeto:

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Trata-se de estudo prospectivo, num grupo de pacientes com bronquiectasias, não associado à fibrose cística, confirmados por diagnóstico clínico, radiológico e tomografia computadorizada, acompanhados no Ambulatório do Núcleo de Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto no Rio de Janeiro (RJ), onde 100 pacientes serão analisados com a utilização de instrumentos para avaliação da qualidade de vida, escore FACED e das complicações das bronquiectasias, por um período de doze meses. Para a coleta de dados serão utilizadas as informações do prontuário, e os pacientes serão entrevistados e responderão ao questionário SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey em dois momentos, na primeira consulta e após doze meses, e a escala MRC, para compor o escore FACED.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar a qualidade de vida dos pacientes com bronquiectasias, quanto à realização de suas atividades e a influência da doença no seu cotidiano, e avaliar o sistema de prognóstico FACED (função pulmonar, idade, colonização pela *Pseudomonas aeruginosa*, extensão das bronquiectasias e dispneia pela escala de MRC - Medical Research Council), em pacientes do ambulatório de bronquiectasias

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

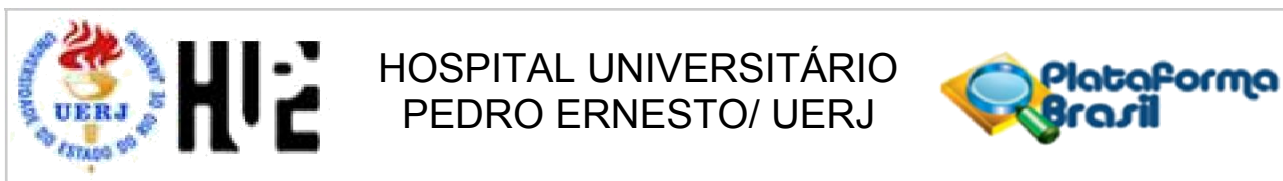
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.823.665

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não serão realizados procedimentos. Haverá a aplicação de questionários e o TCLE explica de forma adequada como isso será feito. Também não haverá benefício s diretos aos pacientes, além de aumentar o conhecimento de sua doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem metodologia clara e adequada possibilitando a avaliação do projeto. Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todas dados necessários para apreciação ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triangulo no entrocamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

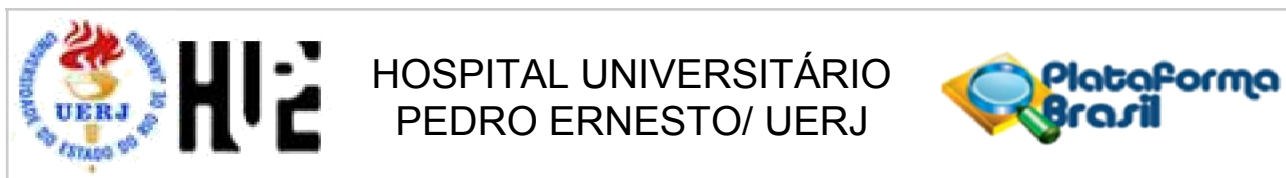
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.823.665

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_808628.pdf	11/10/2016 11:25:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	11/10/2016 11:20:32	SIMONE PAULO MATEUS	Aceito
Orçamento	orcamento.doc	11/10/2016 11:19:54	SIMONE PAULO MATEUS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartadeRecomendacao.doc	11/10/2016 11:14:53	SIMONE PAULO MATEUS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodeciencia.pdf	11/10/2016 11:12:47	SIMONE PAULO MATEUS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestrado.doc	11/10/2016 11:11:54	SIMONE PAULO MATEUS	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	11/10/2016 11:06:19	SIMONE PAULO MATEUS	Aceito
Folha de Rosto	fr.pdf	11/10/2016 11:04:26	SIMONE PAULO MATEUS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 17 de Novembro de 2016

Assinado
por: DENIZAR
VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br

ANEXO B – Instrumento de qualidade de vida (EQ-5D-3L versão em papel)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDRO ERNESTO/HUPE
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/UERJ
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA/AMBULATÓRIO DE BRONQUIECTASIAS**

Questionário n°

Número do prontuário

DATA DA ENTREVISTA

□□/□□/□□

DIA

MÊS

□□:□□

ANO

HORÁRIO DE INÍCIO DA ENTREVISTA

Questionário EuroQol EQ-5D-3L

O questionário EQ-5D-3L foi desenvolvido pelo grupo EuroQol. O instrumento é constituído por um sistema descritivo com cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, com três níveis de resposta para cada dimensão e uma avaliação da própria saúde atual a partir de um termômetro (Escala Analógica Visual/EQ-EAV). Essa é uma versão traduzida e validada em português.

- *Eu vou fazer algumas perguntas para você sobre diferentes estados de saúde e doença. Não existem respostas certas ou erradas, eu apenas gostaria de saber o que VOCÊ pensa.*

Entregue os questionários e peça ao entrevistado que o preencha, caso tenha dificuldades, o entrevistador ficará responsável pelo preenchimento das respostas sem interferir nas mesmas.

Instruções:

Pense sobre seu estado de saúde atual e assinale com uma cruz (assim ☒), um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde atual.

SISTEMA DESCRITIVO EQ-5D-3L

A1. Mobilidade

- ☐ 1. Não tenho problemas em andar
- ☐ 2. Tenho alguns problemas em andar
- ☐ 3. Estou limitado a ficar na cama

A1

A2. Cuidados pessoais

- ☐ 1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
- ☐ 2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- ☐ 3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho

A2

A3. Atividades habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- ☐ 1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- ☐ 2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- ☐ 3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

A3

A4. Dor/Mal-estar

- ☐ 1. Não tenho dores ou mal-estar
- ☐ 2. Tenho dores ou mal-estar moderados
- ☐ 3. Tenho dores ou mal-estar extremos

A4

A5. Ansiedade/Depressão

- ☐ 1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- ☐ 2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- ☐ 3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

A5

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV)

Instruções:

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

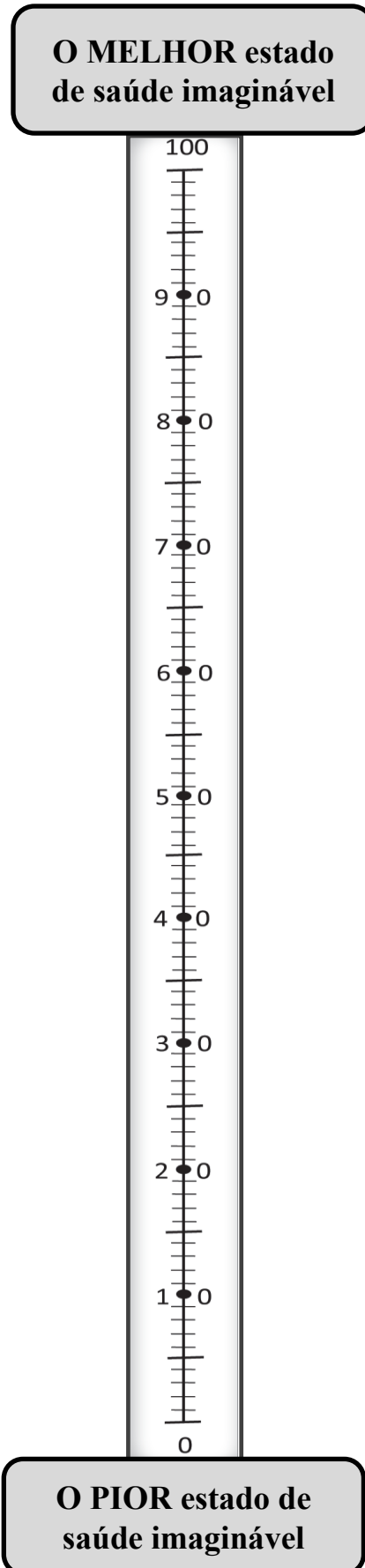
Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde **hoje**.

Por favor, desenhe uma linha na escala e escreva “EU” ao lado da linha que indica seu estado de saúde.

Confira se a linha desenhada pelo entrevistado encosta na escala para permitir identificar a posição exata do estado de saúde na escala.

Registre no campo **A6** a pontuação que o entrevistado marcou para avaliar seu próprio estado de saúde.

A6		

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV)

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**

Titulo do Projeto: Avaliação da qualidade de vida dos pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas

Pesquisadora responsável: Simone Paulo Mateus

Orientador do projeto: Professor Rogério Rufino

- a. A bronquiectasia é uma doença crônica das vias aéreas, caracterizada por dilatações anormais e irreversíveis de um ou mais brônquios, em decorrência da destruição dos componentes elásticos e muscular de suas paredes. As manifestações clínicas mais frequentes que os pacientes bronquiectásicos apresentam são tosse crônica, expectoração purulenta e hemoptises. O tratamento clínico deve ser pautado principalmente no controle dos sintomas, a fim de prevenir as complicações e diminuir o número de internações hospitalares. Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que envolve a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela bronquiectasias, acompanhados no ambulatório do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Precisamos saber como o senhor/senhora convive com a doença e de que maneira ela afeta o seu cotidiano. Serão respondidas questões referentes à saúde geral e específica da doença, a partir do questionário EQ-5D-3L e MRC, validados no Brasil, com o objetivo de analisar a qualidade de vida relacionada à saúde nas bronquiectasias.
- b. Este Termo de Consentimento explica todos os procedimentos para realização da pesquisa. Sua participação no estudo é voluntária e não envolve lesões ou danos físicos à sua saúde, como também não envolve julgamentos de valores por parte dos pesquisadores. Será realizada uma entrevista, roteiro com perguntas estruturadas, procedentes de questionários genéricos relacionados à qualidade de vida, onde serão seguidos os critérios e objetivos do estudo, o entrevistador não irá interferir em suas respostas. O roteiro de entrevistas foi avaliado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE/UERJ, mas caso você identifique alguma pergunta que lhe cause algum constrangimento de qualquer natureza, será assegurado o seu direito de recusar-se a responder. Os questionários serão guardados com a pesquisadora e as respostas validadas junto ao participante do estudo.
- c. Se você decidir participar, o professor Rogério Rufino e a Enfermeira Simone Paulo Mateus, realizarão perguntas a cada paciente, individualmente, para buscar informações necessárias sobre a doença bronquiectásicas, o tratamento, as alterações no seu cotidiano decorrente da doença e suas limitações. Além disto, será necessário verificar em seu prontuário médico se existem dados que possam ajudar a compreender a doença e exames complementares sobre o diagnóstico e tratamento.

- d. Nós não podemos garantir que você receberá algum benefício direto deste estudo. Contudo, a informação resultante deste estudo poderá determinar se esta rotina está sendo adequada para avaliação da qualidade de vida do paciente convivendo com as bronquiectasias. Para tanto, os resultados serão divulgados em revistas científicas, sem nenhuma identificação sua na publicação.
- e. Você não terá despesas se decidir participar do estudo, como por exemplo, custos com transporte público. As entrevistas serão realizadas durante seu atendimento no ambulatório, após a consulta médica.
- f. Qualquer informação obtida durante este estudo permanecerá absolutamente confidencial e sua identidade será mantida em sigilo. Contudo, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro poderão ter acesso aos seus arquivos. Os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que os previstos neste estudo.
- g. Sua decisão de participar ou não deste projeto não prejudicará suas relações futuras com o ambulatório de bronquiectasias e/ ou sua relação com o HUPE/UERJ. Se você decidir participar, você estará livre para interromper sua participação a qualquer momento. É garantida a privacidade e confidencialidade das informações pessoais, o sigilo será mantido, pois serão atribuídos pseudônimos, A1, A2, A3...., aos questionários respondidos..
- h. Se você tiver qualquer pergunta, por favor, nos pergunte no momento da sua inclusão no estudo, ou se você tiver qualquer dúvida posteriormente, os pesquisadores professor Dr. Rogério Rufino e a Enfermeira Simone Paulo Mateus (Ambulatório de Bronquiectasias, Avenida Vinte Oito de Setembro, 77- Vila Isabel, Rio de Janeiro, CEP 20.551-030. Telefones 21- 2868-8248 / 2868-8084 ou 21- 99379-9844) estarão felizes em respondê-las.
- i. Se você tiver alguma considerações ou dúvida sobre a ética da pesquisa e dos seus direitos sobre como um participante do projeto ou preocupações sobre sua participação em pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Avenida Vinte Oito de Setembro, 77- Vila Isabel, Rio de Janeiro, CEP 20.551-030 – Térreo HUPE – 2868-8253. Atendimento de segunda-feira a sexta-feira das 09:00 - 12:00h e 13:00-17:00 ou por email: cep-hupe@uerj.br.
- j. Você receberá uma cópia deste termo para guardá-la consigo.

CONSENTIMENTO:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo *“Avaliação da Qualidade de Vida dos pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas”* que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com o (a) pesquisador (a) _____, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso aos dados fornecidos e tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma via desse Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Data: ____/____/____

Nome do Participante_____
Assinatura do Participante

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador_____
Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE B – Instrumento de coleta de dados inicial

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDRO ERNESTO/HUPE
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/UERJ
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA/AMBULATÓRIO DE BRONQUIECTASIAS**

Questionário nº 1

Número do prontuário

QUESTIONÁRIO INICIAL

1. Dados Identificação:

- Data de Nascimento: _____ / _____ / _____ Idade: ____anos
- Sexo: () Masculino () Feminino
- Nacionalidade: _____
- Peso: _____ Kg
- Altura: _____ m
- IMC: _____

2. Atualmente está trabalhando?

- () Sim Profissão: _____
- () Não

3. Nos últimos 90 dias você ficou hospitalizado?

- () Sim Total de dias nesse período de internação: _____
- () Não

4. Nos últimos 90 dias você fez uso de algum antibiótico?

- () Sim
- () Não

Qual (ais) usou e o tempo de esquema?

5. Escala Medical Research Council (MRC)

- ☐ Sem dispneia, a não ser com exercícios extenuantes.
- ☐ Sente falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave.
- ☐ Anda mais devagar que pessoa da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem de parar para respirar.
- ☐ Precisa parar para respirar após andar menos de 100m ou após alguns minutos no plano.
- ☐ Muito dispneico que não sai mais de casa ou dispneico ao vestir-se.

OBS: As questões 6 a 10 são referentes ao período em que o paciente procurou alguma unidade de emergência ou atendimento não previamente agendado no ambulatório de bronquiectasias do HUPE devido a problemas relacionados à sua doença.

EXACERBAÇÃO

6. Quantas vezes você precisou procurar alguma unidade de emergência ou atendimento não previamente agendado devido a problemas relacionados à bronquiectasias no período de 90 dias?
 - ☐ Nenhuma
 - ☐ Uma vez
 - ☐ Duas vezes
 - ☐ Três vezes
 - ☐ Quatro vezes ou mais
7. Durante esse período teve aumento da dispneia/falta de ar?
 - ☐ Sim
 - ☐ Não
8. Apresentou secreção/escarro:
 - ☐ mucóide
 - ☐ purulento
 - ☐ mucopurulento
9. A quantidade de secreção/escarro:
 - ☐ enche um copinho de café (< 100ml)
 - ☐ enche um copo de água (100-200ml)
10. Apresentou temperatura >37,5°C?

() Sim

() Não

11. Teve alteração da cor da secreção/escarro?

() Sim _____

() Não

CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA

12. Apresentou diariamente, no período de doze meses por três meses consecutivos, tosse com secreção purulenta, mucoide ou mucopurulenta?

() Sim

() Não

13. Você participa de algum programa de reabilitação respiratória?

() Sim

() Não

14. Você faz uso de oxigenoterapia?

() Sim

() Não

15. Algum médico ou outro profissional de saúde disse que você tem:

() Pressão Alta ou Hipertensão

() Artrite ou Reumatismo

() Diabetes

() Insuficiência Renal Crônica

() Depressão/Ansiedade

() HIV

() Outras doenças: _____

16. Você tem ou teve problemas respiratórios ou do pulmão:

() Bronquite

- () Asma
 () Tuberculose
 () Enfisema
 () Sinusite
 () Rinite
 () Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
 () Pneumonia de Repetição
 () Outras doenças: _____

17. Você já fez as seguintes vacinas?

Gripe () Sim () Não
 Pneumo 23 () Sim () Não

ESPIROMETRIA

Data: ____ / ____ / ____

PARÂMETROS	PRÉ BD		PÓS BD	
	ATUAL	% T	ATUAL	% T
VEF 1 (L)				
CVF (L)				
VEF 1/CVF (%)				

APÊNDICE C – Instrumento de coleta de dados (*follow-up* 3 meses)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDRO ERNESTO/HUPE
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/UERJ
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA/AMBULATÓRIO DE BRONQUIECTASIAS

Entrevista nº 2

Número do prontuário

Data:

QUESTIONÁRIO (contato telefônico ou presencial)**1.** Atualmente está trabalhando?☐ Sim☐ Não**2.** Nos últimos 90 dias você ficou hospitalizado?☐ Sim Total de dias nesse período de internação:☐ Não**3.** Nos últimos 90 dias você fez uso de algum antibiótico?☐ Sim☐ Não

Qual (ais) usou e o tempo de esquema?

4. Escala Medical Research Council (MRC)☐ Sem dispneia, a não ser com exercícios extenuantes.☐ Sente falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave.☐ Anda mais devagar que pessoa da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem de parar para respirar.☐ Precisa parar para respirar após andar menos de 100m ou após alguns minutos no plano.☐ Muito dispneico que não sai mais de casa ou dispneico ao vestir-se.

EXACERBAÇÃO

5. Quantas vezes você precisou procurar alguma unidade de emergência ou atendimento não previamente agendado devido a problemas relacionados à bronquiectasias no período de 90 dias?
- () Nenhuma
 - () Uma vez
 - () Duas vezes
 - () Três vezes
 - () Quatro vezes ou mais
6. Durante esse período teve aumento da dispneia/falta de ar?
- () Sim
 - () Não
7. Apresentou secreção/escarro:
- () mucóide
 - () purulento
 - () mucopurulento
 - () sem secreção
8. A quantidade de secreção/escarro:
- () enche um copinho de café (< 100ml)
 - () enche um copo de água (100-200ml)
 - () sem secreção
9. Apresentou temperatura >37,5°C?
- () Sim
 - () Não
10. Teve alteração da cor da secreção/escarro?
- () Sim _____
 - () Não

APÊNDICE D – Instrumento de coleta de dados (*follow-up* 6 meses)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDRO ERNESTO/HUPE
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/UERJ
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA/AMBULATÓRIO DE BRONQUIECTASIAS**

Entrevista nº 3

Número do prontuário

Data:

QUESTIONÁRIO (contato telefônico ou presencial)**18.** Atualmente está trabalhando?☐ Sim☐ Não**19.** Nos últimos 90 dias você ficou hospitalizado?☐ Sim Total de dias nesse período de internação:☐ Não**20.** Nos últimos 90 dias você fez uso de algum antibiótico?☐ Sim☐ Não

Qual (ais) usou e o tempo de esquema?

21. Escala Medical Research Council (MRC)☐ Sem dispneia, a não ser com exercícios extenuantes.☐ Sente falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave.

☐ Anda mais devagar que pessoa da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem de parar para respirar.

☐ Precisa parar para respirar após andar menos de 100m ou após alguns minutos no plano.☐ Muito dispneico que não sai mais de casa ou dispneico ao vestir-se.

EXACERBAÇÃO

22. Quantas vezes você precisou procurar alguma unidade de emergência ou atendimento não previamente agendado devido a problemas relacionados à bronquiectasias no período de 90 dias?

- () Nenhuma
- () Uma vez
- () Duas vezes
- () Três vezes
- () Quatro vezes ou mais

23. Durante esse período teve aumento da dispneia/falta de ar?

- () Sim
- () Não

24. Apresentou secreção/escarro:

- () mucóide
- () purulento
- () mucopurulento
- () sem secreção

25. A quantidade de secreção/escarro:

- () enche um copinho de café (< 100ml)
- () enche um copo de água (100-200ml)
- () sem secreção

26. Apresentou temperatura >37,5°C?

- () Sim
- () Não

27. Teve alteração da cor da secreção/escarro?

- () Sim _____
- () Não

APÊNDICE E – Instrumento de coleta de dados (*follow-up* 9 meses)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDRO ERNESTO/HUPE
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/UERJ
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA/AMBULATÓRIO DE BRONQUIECTASIAS**

Entrevista nº 4

Número do prontuário

Data:

QUESTIONÁRIO (contato telefônico ou presencial)**28.** Atualmente está trabalhando?☐ Sim☐ Não**29.** Nos últimos 90 dias você ficou hospitalizado?☐ Sim Total de dias nesse período de internação:☐ Não**30.** Nos últimos 90 dias você fez uso de algum antibiótico?☐ Sim☐ Não

Qual (ais) usou e o tempo de esquema?

31. Escala Medical Research Council (MRC)☐ Sem dispneia, a não ser com exercícios extenuantes.☐ Sente falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave.☐ Anda mais devagar que pessoa da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem de parar para respirar.☐ Precisa parar para respirar após andar menos de 100m ou após alguns minutos no plano.☐ Muito dispneico que não sai mais de casa ou dispneico ao vestir-se.

EXACERBAÇÃO

32. Quantas vezes você precisou procurar alguma unidade de emergência ou atendimento não previamente agendado devido a problemas relacionados à bronquiectasias no período de 90 dias?

- ☐) Nenhuma
- ☐) Uma vez
- ☐) Duas vezes
- ☐) Três vezes
- ☐) Quatro vezes ou mais

33. Durante esse período teve aumento da dispneia/falta de ar?

- ☐) Sim
- ☐) Não

34. Apresentou secreção/escarro:

- ☐) mucóide
- ☐) purulento
- ☐) mucopurulento
- ☐) sem secreção

35. A quantidade de secreção/escarro:

- ☐) enche um copinho de café (< 100ml)
- ☐) enche um copo de água (100-200ml)
- ☐) sem secreção

36. Apresentou temperatura >37,5°C?

- ☐) Sim
- ☐) Não

37. Teve alteração da cor da secreção/escarro?

- ☐) Sim _____
- ☐) Não

APÊNDICE F – Instrumento de coleta de dados (*follow-up* 12 meses)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDRO ERNESTO/HUPE
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/UERJ
SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA/AMBULATÓRIO DE BRONQUIECTASIAS**

Entrevista nº 5

Número do prontuário

Data:

QUESTIONÁRIO FINAL (1 ano)**1.** Atualmente está trabalhando?☐ Sim☐ Não**2.** Nos últimos 90 dias você ficou hospitalizado?☐ Sim Total de dias nesse período de internação:☐ Não

Nos últimos 90 dias você fez uso de algum antibiótico?

☐ Sim☐ Não

Qual (ais) usou e o tempo de esquema?

3. Escala Medical Research Council (MRC)☐ Sem dispneia, a não ser com exercícios extenuantes.☐ Sente falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave.☐ Anda mais devagar que pessoa da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem de parar para respirar.☐ Precisa parar para respirar após andar menos de 100m ou após alguns minutos no plano.☐ Muito dispneico que não sai mais de casa ou dispneico ao vestir-se.

EXACERBAÇÃO

4. Quantas vezes você precisou procurar alguma unidade de emergência ou atendimento não previamente agendado devido a problemas relacionados à bronquiectasias no período de 90 dias?
- () Nenhuma
() Uma vez
() Duas vezes
() Três vezes
() Quatro vezes ou mais
5. Durante esse período teve aumento da dispneia/falta de ar?
- () Sim
() Não
6. Apresentou secreção/escarro:
- () mucóide
() purulento
() mucopurulento
() sem secreção
7. A quantidade de secreção/escarro:
- () enche um copinho de café (< 100ml)
() enche um copo de água (100-200ml)
() sem secreção
8. Apresentou temperatura >37,5°C?
- () Sim
() Não
9. Teve alteração da cor da secreção/escarro?
- () Sim _____
() Não

10. Você participa de algum programa de reabilitação respiratória?

() Sim

() Não

11. Você faz uso de oxigenoterapia?

() Sim

() Não

12. Você já fez as seguintes vacinas?

Gripe () Sim () Não

Pneumo 23 /1ª Dose () Sim () Não

Pneumo 23 /2ª Dose () Sim () Não

ESPIROMETRIA

Data: ____ / ____ / ____

PARÂMETROS	PRÉ BD		PÓS BD	
	ATUAL	% T	ATUAL	% T
VEF 1 (L)				
CVF (L)				
VEF 1/CVF (%)				

APÊNDICE G – Folder (Intervenção Educativa sobre Bronquiectasias)

ORIENTAÇÕES:

- Saber mais sobre a doença vai ajudá-lo a conviver melhor com ela e a ter uma boa adesão ao tratamento;
- Não use medicamento por conta própria ou indicado por amigo, vizinho ou familiar;
- Não fume;
- Procure manter o convívio social e atividades de lazer;
- Caminhe pelo menos 30 minutos por dia.
- Faça anotações sobre a piora de sua doença e leve-as à consulta.

CRIE* - Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – Locais

1. CRIE Hospital Rocha Maia
Endereço: Rua General Severiano, 91- Botafogo
Tels: (21) 2275-6531 ou 2295-2295 Ramal 203/204

2. CRIE Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Ipec/Fiocruz)
Endereço: Avenida Brasil, 4.365 – Manguinhos
Tels: (21) 3865-9124 ou 3865-9125

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ
Hospital Universitário Pedro Ernesto
Serviço de Pneumologia
Ambulatório de Bronquiectasias
e-mail: amb.bronquiectasias.hupe@gmail.com

BRONQUIECTASIAS

UERJ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO

Bronquiectasias

O QUE É?
É uma doença irreversível, caracterizada por dilatação dos brônquios, acompanhada de infecção crônica com aumento ou não de secreção pulmonar.

QUAIS OS SINTOMAS?
Tosse crônica com ou sem secreção, podendo ocorrer sangramento, falta de ar, cansaço e emagrecimento.

QUAIS AS CAUSAS?
A causa mais frequente é pós-infecciosa, principalmente, tuberculose e pneumonias bacterianas e virais, doenças genéticas e causas desconhecidas.

COMO TRATAR?

- Procure acompanhamento médico (Pneumologista);
- Realize fisioterapia respiratória com limpeza das vias aéreas;
- Realize atividade física diariamente mesmo de forma leve, como: caminhada, hidroginástica, musculação, dança entre outras;

PRECISO VACINAR CONTRA GRIPE (INFLUENZA) E CONTRA PNEUMONIA (PNEUMOCÓCICA 23)?

Sim. Essas vacinas ajudam a reduzir os riscos de contrair a pneumonia. Vacine contra pneumomia (Pneumocócica 23 – 1 dose e 1 reforço após 5 anos) e anualmente contra gripe. As vacinas são encontradas na rede básica de saúde e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE*.

Nebulização

Shaker

Atividade Física

APÊNDICE H – Publicação 1: Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year

ORIGINAL ARTICLE

<https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210710>

Follow-up of a cohort of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis for 1 year

Simone Paulo Mateus¹ , Raquel Esteves Brandão Salles¹ , Walter Costa¹ , Claudia Henrique da Costa¹ , Agnaldo José Lopes² , Bernardo Rangel Tura² , Rogério Rufino^{1*} 

SUMMARY

OBJECTIVE: The objective of this study was to evaluate the quality of life of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis during a 1-year follow-up by using the EuroQol – 5 Dimensions – 3 Levels (EQ-5D-3L) questionnaire.

METHODS: A cohort study was conducted with 100 patients with noncystic fibrosis bronchiectasis and followed up with face-to-face visits or by telephone contact every 3 months for 1 year. All patients were recruited from a single referral center for bronchiectasis. At the time of recruiting and at the end of 1 year, the EQ-5D-3L questionnaire was applied to evaluate the patients' quality of life. Variables, such as exacerbation, emergency care, comorbidities, hemoptysis, colonization, and hospitalization, were assessed.

RESULTS: Of the 100 patients, 99 completed the study and 72% were women. There were no marked limitations in the mobility and self-care domains during the follow-up. At the end of the follow-up, 32 patients were extremely anxious or depressed. The quality of life assessed by using EQ-5D-3L had an initial mean score of 0.545 and of 0.589 after 1 year, which was statistically significant ($p=0.011$).

CONCLUSION: Patients with noncystic fibrosis bronchiectasis have a poor quality of life, and the EQ-5D-3L questionnaire may be a tool for monitoring patients with bronchiectasis.

KEYWORDS: Bronchiectasis. Quality of life. EQ-5D-3L. Exacerbation. Hospitalization.

INTRODUCTION

Noncystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) is an irreversible disease, characterized by bronchial dilatation^{1,2} resulting from the destruction of the elastic and muscular components of its walls³. In general, symptoms include a chronic cough, sputum with or without hemoptysis, dyspnea, intermittent respiratory infections⁴, and fatigue⁵. Exacerbations are frequently observed in most bronchiectasis patients and have been associated with progressive loss of lung function, worsening of quality of life^{6,7}, and increased mortality^{8,9}. These disorders lead to changes in a patient's daily life and may restrict their usual activities. The worldwide epidemiological situation is unknown and varies according to the demographic area. The prevalence of NCFB in the American population is estimated at 139 cases per 100,000 individuals, with an annual incidence of 29 cases per 100,000 Americans⁶. In Germany, the estimated proportion is 67 per 100,000 inhabitants⁴. It is estimated that the prevalence and incidence of bronchiectasis in Brazilian individuals are high because they are mainly related to pulmonary tuberculosis (TB) that is

highly prevalent in Brazil (coefficient of incidence of 33.5 cases per 100,000 inhabitants in 2017)⁷ and results in bronchiectasis sequelae in many patients⁸. NCFB is also associated with inadequate control of respiratory infections during childhood, difficulty in accessing health resources, and low socioeconomic status^{8,10}. There are several instruments that can be used to evaluate the health-related quality of life (HRQoL) in patients affected by numerous diseases. Among them is the EuroQol – 5 Dimensions – 3 Levels (EQ-5D-3L)¹¹, a simple, easy-to-understand, widely used instrument, available in multiple languages and with various modes of administration. The EQ-5D-3L questionnaire addresses five important dimensions or domains related to patient health. Measuring the quality of life can help guide individualized treatment and contribute to better care. Bronchiectasis is a disease characterized by a high morbidity and mortality^{12,13}, and studies are needed to better understand the evolution of the disease and improve patient care. The objective of this study was to evaluate the quality of life of patients with bronchiectasis during a 1-year follow-up by using the EQ-5D-3L questionnaire.

¹Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Pulmonology Service, Department of Chest Diseases – Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

²Instituto Nacional de Cardiologia – Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

*Corresponding author: rufino.uerj@gmail.com

Conflicts of interest: the authors declare there is no conflicts of interest. Funding: none.

Received on December 27, 2021. Accepted on January 01, 2022.

METHODS

Subject and study design

A cohort study was carried out in a university hospital in the State of Rio de Janeiro, from January 2017 to May 2018. Patients older than 18 years were recruited from an outpatient clinic specialized in pulmonology. All patients underwent high-resolution computed tomography (HRCT), which is considered the gold standard for the diagnosis of bronchiectasis. The Research Ethics Committee of the University Hospital Pedro Ernesto, Brazil, approved the research (no. 1,823,665). The patients were individually interviewed, a structured questionnaire with demographic and clinical data was administered. Then, the Quality-of-Life Questionnaire (EQ-5D-3L) and the pulmonary function test were scheduled. During the 12-month follow-up, the interviews were conducted by telephone or face-to-face contact before or after medical appointments, with an interval of 3 months. At the end of 1 year, the patients underwent a new spirometric test and responded to the EQ-5D-3L and Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaires.

Outcome data

There are several factors that favor the development of bronchiectasis^{18,19}. In this study, we considered the following groups: idiopathic, postinfectious by pulmonary TB, postinfection non-TB, primary immunodeficiency (common variable immunodeficiency), Kartagener's syndrome, and "undetermined." The cases in which the etiology was under investigation or was incomplete were classified as "undetermined" etiology.

Exacerbation was defined as the care of the patient in an outpatient unit when not previously scheduled or in an emergency unit, with or without the need for antibiotic therapy intervention, with the at least three of the following four clinical data: increased dyspnea intensity, increased daily volume of sputum, altered secretion color, or fever ($>37.5^{\circ}\text{C}$). According to the study by Murray et al., sputum was defined as mucoid (clear), mucopurulent (pale yellow/pale green), and purulent (dark yellow/dark green)²⁰.

Patients who had a daily cough with a mucoid, mucopurulent, or purulent sputum for at least 3 consecutive months in the 12-month period were considered as having "wet" bronchiectasis.

Functional indices such as the pre- and post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV_1), forced vital capacity (FVC), and FEV_1/FVC ratio were evaluated at the initial consultation and after 12 months. Ventilatory disorders were defined according to the criteria published by the American

Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) as normal, obstructive, restrictive, and mixed²¹.

Baseline and follow-up questionnaire

The baseline questionnaire contained the following data for collection: age, body mass index (BMI), the number of exacerbations, emergency visits, hospitalizations, the presence of fever ($>37.5^{\circ}\text{C}$), increased dyspnea and sputum, change in sputum color and appearance, hemoptysis, the degree of dyspnea, the mMRC, therapeutic intervention with antibiotics, smoking (active, passive, ex-smokers, and nonsmokers), spirometry, etiology, "wet bronchiectasis," the number of affected lobes (the lingula was considered a separate lobe), daily approximate volume of sputum, comorbidities, vaccines (e.g., influenza and pneumococcal), respiratory physical therapy, colonization with *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Aspergillus*, and infections caused by nontuberculous mycobacteria (NTM). Items monitored at follow-up included the number of exacerbations, emergency visits, hospitalizations, the presence of fever ($>37.5^{\circ}\text{C}$), increased dyspnea and sputum, change in sputum color and appearance, hemoptysis, and antibiotic therapy.

The quality-of-life questionnaire is an instrument composed of the EQ-5D-3L questionnaire and the Visual Analogue Scale (VAS)²². The EQ-5D-3L jointly addresses physical functions (i.e., mobility, self-care, and pain/discomfort domains), social functions (i.e., habitual activities domain), and mental functions (i.e., anxiety/depression domain). Each domain/dimension is related to three levels of severity (i.e., no problems, some problems, and extreme problems)²³. The VAS consists of a ruler numbered from zero (worst health state imaginable) to 100 (best health state imaginable)²⁴, and the patient records the value that best represents his or her health state at the time. The survey was registered in the EuroQol Research Foundation website, and an authorization to apply the self-complete version of the EQ-5D-3L questionnaire and the face-to-face version of the EQ-5D-3L for patients with reading or writing difficulties was obtained. A validated version of the questionnaire in Portuguese was used in the study²⁵.

For the sample calculation, a standard deviation of 0.5 was considered, requiring 50 patients to detect a 7% difference in the quality of life with 95% confidence and 80% power. Numerical data were presented using mean and standard deviation or median and interquartile range, and categorical data were presented using percentage and absolute values. The Student's *t*, Mann-Whitney *U*, Kruskal-Wallis, ANOVA, chi-square, and Fisher's exact tests were used. For the elaboration of the graphs, the plotly package was used.

RESULTS

Of the 122 patients recruited, 1 patient withdrew the consent form, 21 were excluded because they did not meet all the eligible criteria, and 1 patient was lost to follow-up. Finally, only 100 patients were included in the analysis (Figure 1).

The general characteristics of the study population are expressed in Table 1. The patients were predominantly female (72%) and nonsmokers (81%), with a mean age of 56.94 ± 15.32 years and a mean BMI of 24.42 ± 5.13 kg/m². Women were older and had a higher BMI than men. In the tomographic findings, 79 (79%) individuals had bronchiectasis in more than one pulmonary lobe. The etiological predominance was related to the sequelae of pulmonary TB in 53% of the cases. Of the 79 (79%) patients with an associated comorbidity, 29 (29%) had at least one aggravation and 50 (50%) had two or more associated aggravations. Based on the history of recurrent respiratory disease, 55 (55%) patients had rhinosinusitis and 53 (53%) had a previous pneumonia at least once. The most commonly reported comorbidities in descending order were as

follows: systemic arterial hypertension (SAH, 27.9%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD, 25.3%), diabetes mellitus (DM, 21.5%), and osteoarticular diseases (16.5%).

In the course of 1 year, 21 (21%) patients were colonized by PA and 2 (2%) were colonized by NTM. Also, 3 (3%) patients were previously colonized by fungi (*Aspergillus*). In the beginning of the study, 21 (21%) subjects presented grade 3 dyspnea according to the mMRC scale, and after 12 months of follow-up, this categorization increased by 53% (32 subjects). In addition, 22 (22%) patients had an exacerbation, 27 (27%) had two or more exacerbations, and 50 (50%) experienced no exacerbations. Of the 49 (49%) individuals who experienced exacerbations, 5 required hospitalization and 1 patient required two hospitalizations. A total of 20 (20%) patients sought the emergency unit or went to the clinic without prior appointment at least once, while 34 (34%) sought care two or more times (Table 2). There were no deaths during the study. Therapeutic intervention with antibiotics was not necessary in more than 50% of the patients.

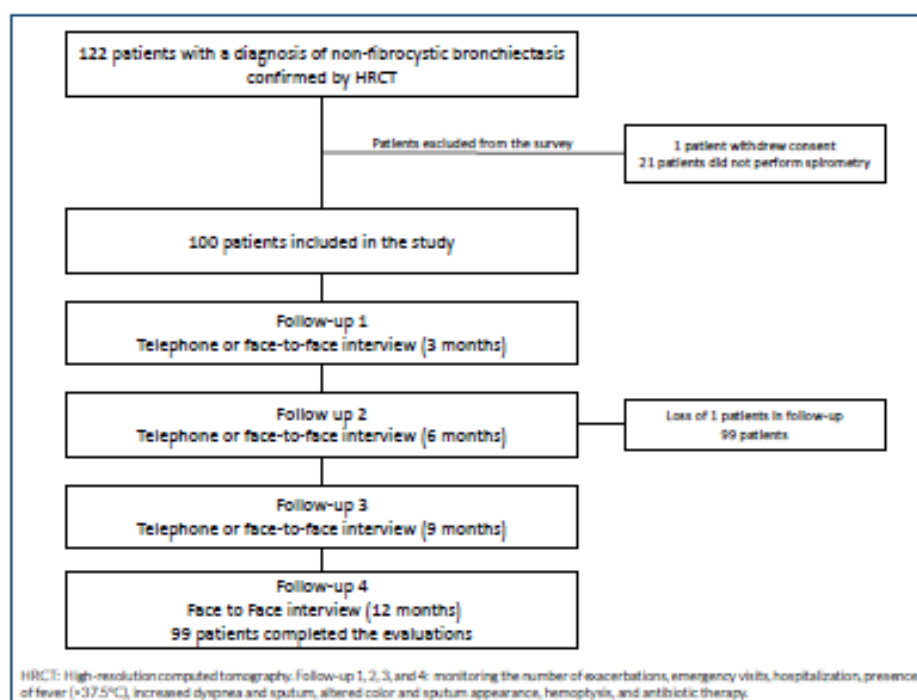


Figure 1. Flowchart of the population in the study.

3-year mortality of patients with bronchiectasis

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients with noncystic fibrosis bronchiectasis.

Data	n=100	Male n=26	Female n=72	p-value ^a
Age, years	56.94±15.32	55±15.31	57.69±15.36	0.435
Body mass index, kg/m ²	24.42±5.13	22.75±3.44	25.07±5.54	0.042
Smoking status				
Current smoker	4 (4.0)	1 (3.6)	3 (4.2)	
Former smoker	12 (12.0)	6 (21.4)	6 (8.3)	0.2498
Passive smoker	3 (3.0)	0	3 (4.2)	
Nonsmoker	81 (81.0)	21 (75.0)	60 (83.3)	
Etiology				
Idiopathic	15 (15.0)	4 (14.2)	11 (15.3)	
Postinfection tuberculosis	53 (53.0)	16 (57.2)	37 (51.4)	
Postinfection nontuberculosis	23 (23.0)	7 (25.0)	16 (22.2)	0.6403
Kartagener's syndrome	2 (2.0)	1 (3.6)	1 (1.4)	
Primary immunodeficiency	1 (1.0)	0	1 (1.4)	
Undetermined ^b	6 (6.0)	0	6 (8.3)	
Mold bronchiectasis	44 (44.0)	13 (46.4)	31 (43.1)	0.8243
Number of affected lobes, n=92				
1 lobe	13 (14.1)	2 (8.0)	11 (16.4)	0.5023
≥2 lobes	79 (85.9)	23 (92.0)	56 (83.6)	
Approximate daily sputum volume				
<100 ml	47 (47.0)	16 (57.2)	31 (43.1)	0.4080
100–200 ml	23 (23.0)	6 (21.4)	17 (23.6)	
No sputum	30 (30.0)	6 (21.4)	24 (33.3)	
Number of comorbidities				
No comorbidities	21 (21.0)	7 (25.0)	14 (19.5)	0.8020
1 comorbidity	29 (29.0)	8 (28.6)	21 (29.2)	
≥2 comorbidities	50 (50.0)	13 (46.4)	37 (51.4)	
Previous respiratory disease				
Rhinosinusitis	55 (55.0)	16 (57.1)	39 (54.2)	0.8262
Tuberculosis	55 (55.0)	16 (57.1)	39 (54.2)	0.2710
Pneumonia	53 (53.0)	12 (42.9)	41 (56.9)	0.2656
Comorbidities	n=79	n=21	n=58	
Systemic arterial hypertension	45 (57.0)	8 (38.1)	37 (63.8)	0.0704
Diabetes mellitus	17 (21.5)	5 (23.8)	12 (20.7)	0.7637
GERD	7 (8.9)	1 (4.8)	6 (10.3)	0.6680
Oncoarticular disease	13 (16.5)	1 (4.8)	12 (20.7)	0.1666
Neoplastic disease	8 (10.1)	3 (14.3)	5 (8.6)	0.4322
Cardiovascular disease	6 (7.6)	2 (9.5)	4 (6.9)	0.6538
HIV	2 (2.5)	1 (4.8)	1 (1.7)	0.4635
COPD	20 (25.3)	7 (33.3)	13 (22.4)	0.3836
Asthma ^c	22 (27.9)	7 (33.3)	15 (25.9)	0.5744
Pneumectomy	3 (3.8)	0	3 (5.2)	0.5610
Lobectomy	5 (6.3)	3 (14.3)	2 (3.4)	0.1139
Depressive disorder	7 (8.9)	1 (4.8)	6 (10.3)	0.6696
Hypothyroidism	4 (5.1)	0	4 (6.9)	0.5687
Other comorbidities ^d	21 (26.6)	6 (28.6)	15 (25.9)	0.7816

Data are presented as number (%) or mean±standard deviation (SD). BMI: body mass index; GERD: gastroesophageal reflux disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HIV: human immunodeficiency virus. ^aOther comorbidities such as psoriasis, chronic renal failure, alpha-1 anti-trypsin deficiency, cor pulmonale, glaucoma, Sjögren syndrome, and malnutrition.

The presence of limitations in relation to domains is detailed in Table 3. It was observed that no patient was confined in bed (mobility domain, level 3) or was unable to maintain their personal care (self-care domain, level 3) between the onset and after 12 months of follow-up. The habitual activities and pain/discomfort domains were statistically significant ($p=0.0078$ and $p=0.0097$, respectively). An increase of 18.5% in the incidence of extreme anxiety/depression was observed. During the study, no patient presented extreme limitations in all the domains. The quality-of-life assessment had an average score of 0.545 ± 0.187 and 0.589 ± 0.208 , respectively (Table 3), between the onset and after the 1-year follow-up. There was statistical significance in the evaluation of HRQoL determined by EQ-5D-3L ($p=0.011$) and VAS ($p=0.0018$) (Table 3). After 1 year, 3 patients were unable to undergo a new spirometric test due to the associated diseases. Pulmonary function assessments showed a predominance of an obstructive ventilatory disorder (OVD) at baseline (67%) and after 12 months (72.9%).

Table 3 presents the mean value of the quality of life stratified by groups: with exacerbation and without exacerbation, with emergency unit care and those who did not require emergency care, with comorbidities and without comorbidities, and with hemoptysis and without hemoptysis. There was a statistically significant difference at the beginning and after 1 year of follow-up between the group with and without exacerbation ($p=0.002$ and $p=0.001$, respectively) and between the group with and without emergency unit care ($p=0.006$ and $p=0.011$, respectively).

DISCUSSION

Bronchiectasis is a complex and heterogeneous disease with clinical, radiological, microbiological, and prognostic variability, as seen in this study. The identification of risk factors related to worsening health can help in the development of

Table 2. EQ-5D-3L and spirometry at baseline and after 1 year follow-up.

Data		Baseline n=100	1 year n=99	p-value
EQ-5D-3L	-	0.545 ± 0.187	0.589 ± 0.208	0.011
Domain	Level response			
Mobility	No problems	38 (38.0)	47 (47.5)	0.1985
	Some problems	62 (62.0)	52 (52.5)	
	Extreme problems	0 (0)	0 (0)	
Self-care	No problems	61 (61.0)	69 (69.7)	0.2339
	Some problems	39 (39.0)	30 (30.3)	
	Extreme problems	0 (0)	0 (0)	
Usual activities	No problems	28 (28.0)	32 (32.3)	0.0078
	Some problems	71 (71.0)	57 (57.6)	
	Extreme problems	1 (1.0)	10 (10.1)	
Pain/discomfort	No problems	18 (18.0)	36 (36.4)	0.0097
	Some problems	63 (63.0)	52 (52.5)	
	Extreme problems	19 (19.0)	11 (11.1)	
Anxiety/depression	No problems	22 (22.0)	29 (29.3)	0.2014
	Some problems	51 (51.0)	38 (38.4)	
	Extreme problems	27 (27.0)	32 (32.3)	
FEV ₁ , L	Pre-BD	1.35 ± 0.60	1.32 ± 0.61	0.1099
	Post-BD	1.98 ± 0.61	1.37 ± 0.62	0.3555
FVC, L	Pre-BD	2.34 ± 2.93	2.05 ± 0.78	0.4013
	Post-BD	2.07 ± 0.73	2.09 ± 0.80	0.6854
FEV ₁ /FVC, %	Pre-BD	64.36 ± 13.40	64.16 ± 13.73	0.9310
	Post-BD	1.35 ± 0.60	1.32 ± 0.61	0.1099

Data are expressed as n (%) and mean $\pm$ SD. VAS: Visual Analogue Scale; VEF₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; pre-BD: pre-bronchodilation; post-BD: post-bronchodilation.

3-year mortality of patients with bronchiectasis

Table 3. Quality of life stratified by groups at baseline and after 1 year follow up.

Groups	EQ-5D-3L Baseline	p-value ^a	EQ-5D-3L 1 year	p-value ^b
Exacerbation ^c	0.487±0.139	0.002	0.521±0.190	0.001
Nonexacerbation	0.601±0.210		0.656±0.204	
Visit to emergency unit ^d	0.499±0.158	0.006	0.551±0.195	0.011
Number of visits to the emergency unit	0.599±0.204		0.651±0.200	
One comorbidity ^e	0.564±0.161	0.147	0.632±0.199	0.050
≥2 comorbidities	0.511±0.196		0.539±0.207	
No comorbidities	0.601±0.189	0.768	0.650±0.200	0.664
Hemoptysis ^f	0.537±0.169		0.576±0.204	
No hemoptysis	0.549±0.195	0.165	0.595±0.211	0.112
Colonized ^g	0.463±0.155		0.508±0.181	
Noncolonized	0.555±0.189	0.181	0.605±0.211	0.461
Hospitalized due to respiratory problems ^h	0.387±0.182		0.405±0.165	
Hospitalized due to other causes	-	0.181	0.396±0.111	
Not hospitalized	0.550±0.186		0.601±0.207	

Data are expressed as mean±SD. ^ap=baseline. ^bp=1-year follow-up. ^cExacerbation vs. nonexacerbation groups. ^dVisit to emergency unit vs. no visit to the emergency unit groups. ^e1 comorbidity vs. ≥2 comorbidities vs. non-comorbidities groups. ^fHemoptysis vs. nonhemoptysis groups. ^gColonized vs. noncolonized groups. ^hHospitalized due to respiratory problems vs. hospitalized due to other causes vs. not hospitalized groups.

individualized strategies to improve the quality of life. Choosing the EQ-5D-3L, multiparameter instrument to monitor the quality of life of patients facilitates understanding, as it uses a scale with score ranging from 0 to 100%. The health status of each individual was determined through the EQ-5D-3L tool. Similar to the previous findings by Hill et al.¹, Aksami et al.¹², and Bogossian et al.⁹, we found a higher incidence of bronchiectasis in women (72%) than in men (28%). The results also showed that the main etiology of bronchiectasis was related to the sequelae of pulmonary TB (52%). This cause is common in countries with a high number of TB cases¹³. This prevalence is also evident in Brazil (Bogossian et al.⁹, 42.7%) and China (Xu et al.¹⁴, 31.1%), in contrast to the etiological findings of developed countries with about 40% of cases attributable to idiopathic bronchiectasis¹⁴. We noted a poor quality of life for these individuals, as assessed by the EQ-5D-3L questionnaire, which is used to measure and evaluate the health status of patients with bronchiectasis. The mobility and self-care domains were associated with a lesser effect on health status, whereas habitual activities and anxiety/depression contributed to a poorer health status, thus reducing the quality of life. The study also reported that exacerbation, emergency care, comorbidities, colonization, and hospitalization had had a significant negative effect on health status. The results indicate that these variables contribute to the worsening of the quality of life of these individuals. Patients with

bronchiectasis tend to present with exacerbation frequently, resulting in the aggravation or appearance of clinical symptoms that may require hospitalization and inclusion of drug therapy involving antibiotics, corticosteroids, and bronchodilators. According to the study by Redondo et al.⁴, the increase in the frequency of exacerbations was associated with factors such as colonization, mainly by PA, air pollution, and comorbidities. Chang and Bilton²⁰ reported in their study that exacerbations result in lung function decline, a worsened quality of life, and hospital admissions. In our study, we found that exacerbations were frequent at the 1-year follow-up. Of the 49 patients who experienced exacerbations, 82% had comorbidities associated with bronchiectasis. Most exacerbations were marked by increased dyspnea and volume of sputum, sputum purulence, hemoptysis, and fever.

Currently, despite the technological advances and the elaboration of guidelines, there are still difficulties and a lack of consensus in some of the approaches related to bronchiectasis. Less is known about the real risk factors that could lead to hospitalization. Ringhausen et al.²¹ reported that the average annual hospitalizations in the United States was 16.5 admissions per 100,000 inhabitants, while in Germany this value was 9.4. In our study, there were 9 (9%) hospitalizations during the follow-up. Notably, 5 individuals required hospitalization due to bronchiectasis, and 1 patient required a new hospitalization.

Hemoptysis is another complication that can affect bronchiectasis patients and may require immediate medical assistance and the administration of large blood volumes. In their recent study, Bhalla et al.²² described the main etiologies of hemoptysis in patients who sought emergency care in India. Of the patients admitted, 65% had hemoptysis due to active pulmonary TB or its sequelae and 9.3% of cases were due to bronchiectasis. Lundgren et al.²³ who conducted their study in Brazil found that 38% of cases of hemoptysis were caused by bronchiectasis. In this study, of the 31 patients who reported small volumes of hemoptysis (<100 mL/24 h) or blood streaks, 17 previously had pulmonary TB.

Bronchiectasis individuals are commonly colonized by the pathogens PA and *Haemophilus influenzae*. In this study, 21 (21%) patients were colonized by PA. Colonization by PA may involve 25–58% of cases and tends to lead to a more rapid lung function decline, frequent exacerbations, and poorer quality of life.²⁴

We identified 79 patients with comorbidities concurrent with bronchiectasis, with half of the subjects presenting multiple comorbidities. The recent consensus stated that cardiovascular disorders, COPD, diabetes, gastroesophageal reflux disease (GERD), psychological diseases, and pulmonary hypertension are more likely to exist in conjunction with bronchiectasis and that such comorbidities contribute to morbidity and mortality, and worsening of the quality of life.²⁵

The main limitations of this study are related to sample size and the follow-up period, with long-term studies being required. Another limitation of the study was the recruitment

of volunteers from a single-center specialized in bronchiectasis, representing a subgroup of patients who regularly attended medical appointments. However, one of the strengths of the article was its prospective design, with close monitoring and determining that quality of life needs to be incorporated as one of the indicators of therapeutic management.

CONCLUSION

Our population had a high frequency of exacerbations, multiple comorbidities, and airflow obstruction. Patients with NCFB presented with marked impairment in HRQoL with moderate-to-extreme limitations of their daily activities. The quality of life tended to worsen in the presence of exacerbations and in individuals who sought emergency care and had comorbidities, colonization, and hospitalization. The incorporation of a quality-of-life assessment in patients with bronchiectasis in the clinical practice is a necessary effort to be implemented, considering that this parameter may lead to an individualized treatment, thus improving the outcomes for these patients.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

SPM, BRT, RR: Conceptualization and writing – original draft. SPM, CHC, AJL, CHC, BRT: Data curation. SPM, REBS, WC: Investigation. SPM, BRT, CHC, RR: Methodology. BRT: Formal analysis. SPM, RR: Writing – review and editing, and project administration. RR: Supervision.

REFERENCES

- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl. 1):1–69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
- Seml R, Zohar M, Khanali F, Esmailzadeh N. Quality of life and its determinants in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *J Res Med Sci*. 2021;26:27. PMID: 34345238
- Lopes AJ, Camilo GB, Meneses SL, Guimarães FS. Impact of different etiologies of bronchiectasis on the pulmonary function tests. *Clin Med Res*. 2015;13(1):12–9. <https://doi.org/10.3121/cm.2014.1236>
- Pedroza MT, Ferri S, Chalmers JD. Exacerbations of bronchiectasis in adults. *Community Acquir Infect*. 2016;3(2):43–50. <https://doi.org/10.4103/2225-6482.184930>
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Löbinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.000629-2017>
- Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. 2017;14(4):377–84. <https://doi.org/10.1177/1479972317709649>
- Waller KS, Martinez L, Arakaki-Sanchez D, Sequera VG, Estigarribia Sarabia G, Cohen T, et al. The escalating tuberculosis crisis in central and South American prisons. *Lancet*. 2021;397(10284):1591–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32578-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32578-2)
- Capone RB, Capone D, Maffei T, Moggi R, Rodrigues RS, Menna Barreto M, et al. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment. *Pulm Med*. 2017;2017:9876768. <https://doi.org/10.1155/2017/9876768>
- Bogdanian M, Santoro IL, Jamnik S, Romaldini H. Bronchiectasis: a study of 314 cases tuberculosis x non-tuberculosis. *J Pneumol*. 1998;24(1):11–6.
- Athanasio RA. Bronchiectasis: moving from an orphan disease to an unpleasant socioeconomic burden. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00507–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00507-2021>
- Santos M, Cintra MA, Monteiro AI, Santos B, Gusmano-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making*. 2016;36(2):253–63. <https://doi.org/10.1177/0272989X15613521>
- 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):1110–8. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>

13. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Rostropo M, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):969-79. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30320-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30320-4)
14. Pothier 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>
15. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34(2):361-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.00163208>
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.0005205>
17. Akshint TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels ML, et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis Research Registry. *Chest*. 2017;151(5):982-92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.055>
18. Jin J, Ye W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4219. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004219>
19. Xu JF, Ji XB, Li HP, Lu HW, Fei K, Fan LH, et al. Bronchiectasis caused by pulmonary tuberculosis: The epidemiology, clinical presentations and the differences from non-tuberculosis-caused bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl. 57):P2796.
20. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4-Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63(3):269-76. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060913>
21. Ringshausen FC, de Roux A, Pietz MW, Hamalainen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One*. 2013;8(8):e71109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071109>
22. Bhatta A, Pannu AK, Suri V. Etiology and outcome of moderate-to-massive hemoptysis: Experience from a tertiary care center of North India. *Int J Mycobacteriol*. 2017;6(3):307-10. <https://doi.org/10.4103/ijmy.54.17>
23. Lundgren FL, Costa AM, Figueiredo LC, Borba PC. Hemoptysis in a referral hospital for pulmonology. *J Bras Pneumol*. 2010;36(3):320-4. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000300009>
24. 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>
25. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Akshint TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(21)00277-0. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00277-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00277-0) [Online ahead of print].



APÊNDICE I – Publicação 2: Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up

Observational Study

Medicine[®]

OPEN

Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up

Simone Paulo Mateus, PhD^a, Marcelo Ribeiro-Aves, PhD^a, Raquel Esteves Brandão Sales, MD^a,
Walter Costa, MD^a, Claudia Henrique da Costa, PhD^a, Agnaldo José Lopes, PhD^a,
Thiago Prudente Bartholo, PhD^a, Thiago Thomaz Mafort, PhD^a, Bernardo Rangel Tura, PhD^a,
Rogério Rufino, PhD^{a,*}

Abstract

To identify the risk factors associated with all-cause mortality in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis (NCFB). This prospective cohort study included 120 adult patients with NCFB, who were regularly treated at a specialized outpatient clinic of a university hospital between January 2017 and June 2020. All patients were diagnosed using high-resolution computed tomography. Demographic and clinical data, pulmonary function tests, and the Euro-quality-of-life 5-domain 3-level questionnaire were analyzed. The factors associated with death were determined using the Cox proportional hazards model. The all-cause mortality rate at 41 months was 10.8%. Adjusted multivariate analysis showed that the main contributing predictors for mortality were female sex, smoking, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, emergency visits, use of antibiotics due to exacerbation, sputum color change, exacerbation, predicted forced expiratory volume in 1 second, predicted forced vital capacity, lack of respiratory physiotherapy, absence of vaccination against pneumococci, and mobility domain. Multiple factors contribute to unfavorable outcomes in patients with NCFB, and early recognition of these factors may improve care management.

Abbreviations: BMI = body mass index, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, EQ-5D-3L = Euro Quality-Of-Life 5-Domain 3-Level Questionnaire, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, FVC = forced vital capacity, GD = group of patients who died, GS = group of survivors, HRCT = high-resolution computed tomography, NCFB = noncystic fibrosis bronchiectasis, pY = person-years, QoL = quality-of-life.

Keywords: bronchiectasis, exacerbation, hospitalization, mortality, quality of life, spirometry

1. Introduction

Noncystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) is a chronic, irreversible respiratory disease with a clinical course that oscillates between periods of exacerbation and spontaneously decreased symptoms. Bronchiectasis can affect people at any stage of life; however, it has the highest incidence among older people.¹⁻³ In recent decades, an increasing number of cases of bronchiectasis have been reported, mainly due to the introduction of high-resolution computed tomography (HRCT)^{4,5} for its diagnosis. HRCT can also estimate the extent of the disease and monitor its progression.^{6,7}

The etiologies vary geographically^{8,9} and may be associated with congenital or acquired conditions. There are many cases with undetermined etiologies, despite performing all tests recommended for etiological investigation, identified as idiopathic bronchiectasis.¹⁰ Various comorbidities are

often associated with bronchiectasis.^{11,12} The coexistence of other diseases can be a risk factor for mortality in patients with bronchiectasis.^{13,14} Some predictors have been correlated with higher mortality in patients with NCFB; however, these predictors have not been well determined in Brazilian patients.¹⁵ A better understanding of risk factors would optimize care and establish more efficient therapeutic approaches. Therefore, this study aimed to identify risk factors for mortality in patients with NCFB during outpatient follow-up at a tertiary institution.

2. Methods

2.1. Patients and study design

This prospective, single-center cohort study enrolled patients with NCFB who were followed-up for 3 years from January

This study was supported by the Research Support Foundation of the State of Rio de Janeiro (FAPERJ). FAPERJ was supported by FAPERJ as a scientist from the state of Rio de Janeiro to develop this project.

Written informed consent for publication was obtained from all participants.

The authors declare no conflict of interest.

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

This study was approved by the local ethics committee (Fundo Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro, Brazil; Ethics Committee 314092). Written informed consent was obtained from all participants.

^a Department of Chest Diseases, Rio de Janeiro State University, Pulmonology Service, Rio de Janeiro, Brazil; ^b Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil; ^c National Institute of Cardiology, Londrina, Brazil.

* Correspondence: Rogério Rufino, Department of Chest Diseases, Rio de Janeiro State University, Pulmonology Service, Rio de Janeiro, Brazil (e-mail: rufino.ury@gmail.com).

Copyright © 2022 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Mateus SP, Ribeiro-Aves M, Sales REB, Costa W, Costa CHd, Lopes AJ, Bartholo TP, Mafort TT, Tura BR, Rufino R. Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up. *Medicine* 2022;101(52):e2537.

Received: 8 November 2022 / Received in final form: 11 December 2022 / Accepted: 12 December 2022

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002537>

2017 to June 2020. The study was approved by the Research Ethics Committee of Pedro Ernesto University Hospital (no. 1823,665). All the participants signed an informed consent form.

The patients were diagnosed with bronchiectasis confirmed by chest HRCT, which was performed by 2 radiologists and 2 pulmonologists. Demographic and clinical data, pulmonary function tests, and the Euro-quality-of-life (QoL) 5-domain 3-level (EQ-5D-3L) questionnaire were collected and administered during the initial interview.³⁶ The following variables were included: sex, age, weight, height, dyspnea scale (modified Medical Research Council), number of emergency room visits, antibiotic usage and purpose, secretion volume and appearance, presence of hemoptysis, number of exacerbations, hospitalization in the previous year, etiology, number of lung lobes affected on chest HRCT, use of oxygen therapy, infectious agents in culture, smoking, comorbidities, history of pulmonary tuberculosis, previous surgery/thoracic resection, vaccination for influenza and pneumococcus, regular respiratory physiotherapy, and history of recurrent pneumonia (Additional file). Patients with bronchiectasis were classified into 2 groups: group of survivors (GS) and group of patients who died (GD) after a 3-year follow-up period.

2.2. Variables

Bronchiectasis cases under etiological investigation were defined as those with undetermined etiology. Exacerbation was defined as patient care in an unscheduled or emergency outpatient unit, with or without the need for antibiotic therapy, and the association of at least 3 of 4 clinical signs (increased intensity of dyspnea, increased daily sputum volume, secretion color change, or fever).^{36,37} Chronic colonization was defined as the isolation of the same pathogen in 2 or more positive cultures within 1 year, with a minimum interval of 3 months between samples.³⁸ Sputum was classified as mucoid (light), mucopurulent (pale yellow or pale green), or purulent (dark yellow or dark green).^{37,39}

Survival time was measured from the date of clinical diagnosis, or in case of its absence, the date of the first consultation at the medical specialty clinic until death or termination of the study, whichever occurred first. The follow-up method was based on routine medical consultation or telephone contact with the patient or family member (Table 1) when the interval was longer than 3 months.

2.3. Statistical analysis

The Mann-Whitney *U* test was used to compare baseline demographic and clinical data for continuous numerical variables, and chi-square tests were used for categorical nominal variables to evaluate frequency independence between these variables and death. To estimate the hazard of progression to death, person-years (pY) at risk were calculated based on the number of follow-up years with bronchiectasis for each patient. Live patients were censored at the end of the follow-up period. The effects of various risk factors on death were assessed using adjusted hazard ratios and their corresponding 95% confidence intervals, which were estimated using Cox proportional hazards multiple regression models. In addition to disease types, any clinical or phenotypic features at least suggestively associated with the outcome were introduced as confounders ($P < .1$) to eliminate any possible bias introduced by convenience sampling. Whenever needed, continuous numerical variables were categorized using the round integer number closest to either the median or the percentiles 0.33 and 0.66, respectively. In addition, the prevalence rates and 95% confidence interval of patients with bronchiectasis were estimated according to asymptotic standard errors calculated from a gamma distribution. Two-tailed levels of significance ≤ 0.01 , 0.05, and 0.1 were considered "highly significant," "significant," and "suggestive," respectively. All statistical analyses were performed using R software version 3.6.4.

Table 1
Cox proportional hazard analysis of factors associated with mortality in patients with bronchiectasis

	aHR*	95% confidence interval	P value
Demographic data			
Female	8.14	2.39–27.78	.001
BMI, kg/m ² (< 24.9)	0.12	0.04–0.36	.0002
Etiology (postinfection nontuberculous)	0.13	0.04–0.52	.004
Comorbidities			
Diabetes	3.92	1.09–14.10	.037
COPD	4.03	1.28–12.74	.018
Current smoker	22.46	2.03–248.74	.011
Worsening of symptoms, previous year			
Emergency visit, (twice)	36.77	4.10–330.14	.001
Exacerbation	3.78	1.05–13.65	.042
Sputum color change	8.19	2.45–27.38	.001
Use of antibiotic due to exacerbation	11.17	2.25–55.48	.003
Spirometric data			
FEV ₁ % predicted (< 53.5)	6.51	1.60–26.46	.009
FVC % predicted (< 66.5)	36.17	5.72–228.59	.0001
Quality of life, EQ-5D-3L			
Mobility	5.57	1.46–21.21	.012
Anxiety/depression	2.91	0.82–10.39	.100
Visualisation (< 0.65)	0.57	0.16–2.03	.382
VAS (< 70)	4.41	1.33–14.59	.015
Prophylactic measures			
Absence of respiratory physiotherapy	41.32	4.97–343.68	.001
Influenza vaccination	0.09	0.02–0.36	.001
Absence of pneumococcal vaccination	7.00	2.90–24.48	.002

aHR* = adjusted hazard ratio; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; VAS = Visual Analogue Scale.

3. Results

3.1. Baseline characteristics

A total of 121 patients who were regularly monitored at the bronchiectasis outpatient clinic of the Department of Pulmonology of Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, were eligible for the study. One participant withdrew consent and was excluded. The analyses were performed for 120 patients. Thirteen deaths (10.8%) occurred during the study. The median survival time (interquartile range, IQR) was 4.19 (2.19–10.87) years in the GD group. The baseline and clinical characteristics of the patients included in the study are summarized in Table 2. The analysis identified that patients in the GD group were older than those in the GS group, with median ages of 71 (IQR = 23) and 59 years (IQR = 18.5), respectively. Regarding the sex distribution, there was a predominance of women in both groups (72% in the GS group and 53.8% in the GD group). Most patients in the GS group had a normal body mass index (BMI), which was significantly lower in the GD group

($P = .014$). There were no statistically significant differences between the 2 groups in terms of dyspnea, smoking, hemoptysis, emergency room visits, exacerbation, hospitalization, oral antibiotic therapy, and vaccination. In the GD group, dyspnea (modified Medical Research Council scale) was reported as grade 0 (7.7%), grade 1 (46.2%), grade 2 (38.5%), and grade 3 (7.7%). Dyspnea in the GS group was reported as grade 0 (15%), grade 1 (42.1%), grade 2 (20.6%), or grade 3 (22.4%). Both groups had a higher incidence of bronchiectasis related to pulmonary tuberculosis sequelae (38.5% in GS and 56.1% in GD). Pulmonary involvement in 2 or more lobes was identified by chest HRCT in all (100%) patients in the GD group and 86 (80.4%) patients in the GS group, with no significant difference between the 2 groups. Of the 13 patients who died, 12 (92.3%) presented with hyposecretion, and 9 (69.2%) had a history of multiple comorbidities. The most prevalent coexisting disease in the GD group was systemic arterial hypertension in 61.5% of patients, followed by chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (38.5%) and diabetes mellitus (30.8%). Additionally, these patients

Table 2
General characteristics of the study population with nonfibrotic bronchiectasis

Variables	Overall cohort	Alive	Died	P value
Number of patients, n	120	107	13	
Female, n (%)	84 (70.0)	77 (72.0)	7 (53.8)	.305
Age, year, median (IQR)	59.50 (19.25)	59.0 (18.50)	71.0 (23.00)	.106
BMI, kg/m ² , median (IQR)	23.64 (6.27)	24.02 (6.07)	20.66 (6.06)	.014
Comorbidity, n (%)				
Without comorbidity	24 (20.0)	21 (19.6)	3 (23.1)	.188
With comorbidity	35 (29.2)	34 (31.8)	1 (7.7)	
≥ 2 comorbidities	61 (50.8)	52 (48.6)	9 (69.2)	
Systemic arterial hypertension, n (%)	57 (47.5)	49 (45.8)	8 (61.5)	.436
Cardiovascular disease, n (%)	11 (9.2)	11 (10.3)	0 (0.0)	.481
Diabetes mellitus, n (%)	19 (15.8)	15 (14.0)	4 (30.8)	.246
GERD, n (%)	11 (9.2)	11 (10.3)	0 (0.0)	.481
Cardiovascular disease, n (%)	14 (11.7)	12 (11.2)	2 (15.4)	.558
Neoplastic disease, n (%)	9 (7.5)	7 (6.5)	2 (15.4)	.081
Hypothyroidism, n (%)	4 (3.3)	2 (1.9)	2 (15.4)	.543
COPD, n (%)	33 (27.5)	28 (26.2)	5 (38.5)	.419
Asthma, n (%)	24 (20.0)	23 (21.5)	1 (7.7)	.607
Previous tuberculosis, n (%)	68 (56.7)	62 (57.9)	6 (46.2)	.502
Rhinotrinitis, n (%)	68 (56.7)	59 (55.1)	9 (69.2)	.390
Recurrent pneumonia, n (%)	65 (54.2)	56 (52.3)	9 (69.2)	
Smoking status, n (%)				
Never smoker	94 (78.3)	85 (79.4)	9 (69.2)	.826
Active smoker	6 (5.0)	5 (4.7)	1 (7.7)	
Ex-smoker	15 (12.5)	13 (12.1)	2 (15.4)	
Passive smoker	5 (4.2)	4 (3.7)	1 (7.7)	
Etiology, n (%)				
Idiopathic	15 (12.5)	14 (13.1)	1 (7.7)	.239
Postinfection tuberculosis	65 (54.2)	60 (56.1)	5 (38.5)	
Postinfection nontuberculosis	25 (20.8)	22 (20.6)	3 (23.1)	
Undetermined*	12 (10.0)	9 (8.4)	3 (23.1)	
Kartagener syndrome	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (7.7)	
Primary immunodeficiency	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	
Affected lobes, n (%)				
One lobe	21 (17.5)	21 (19.6)	0 (0.0)	.170
≥ 2 lobes	99 (82.5)	86 (80.4)	13 (100.0)	
Colonization Pseudomonas aeruginosa, n (%)	22 (18.3)	19 (17.8)	3 (23.1)	.929
Colonization others microorganisms†, n (%)	16 (13.3)	15 (14.0)	1 (7.7)	.840
Baseline PFT, n	100	89	11	
FEV ₁ (% predicted), median (IQR)	53.35 (35.17)	56.00 (36.90)	34.40 (17.95)	.023
FVC (% predicted), median (IQR)	66.40 (29.38)	69.00 (29.20)	50.90 (16.45)	.025
FEV ₁ /FVC ratio (%), median (IQR)	79.55 (24.92)	82.50 (23.50)	66.20 (17.20)	.024

BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; GERD = gastroesophageal reflux disease; IQR = interquartile range; n = number of patients (percentage); PFT = pulmonary functional test.

*Undetermined cases in etiologic investigation.

†Staphylococcus aureus, Haemophilus spp., Aspergillus fumigatus and nontuberculous mycobacteriosis. Obs. Analyzed with the Mann-Whitney U test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables.

had a higher frequency of recurrent pneumonia (69.2%) and rhinosinusitis (69.2%). Four (30.8%) patients had visited the emergency care unit at least once in the previous year because of exacerbation. However, none of the patients were hospitalized. In the GS group, 3 patients (2.5%) required hospital admission because of severe exacerbation. Hemoptysis was reported by the patients in both groups (GS, 11.2%; GD, 7.7%). Furthermore, 32.7% of the patients in the GS group showed no secretion, 25.2% had mucoid secretions, 35.8% had purulent secretions, and 6.5% had mucopurulent sputum. In the GD group, 7.7% of the patients showed no secretion, most of them (53.8%) had mucoid secretion, and 38.5% had purulent sputum.

Pseudomonas aeruginosa colonization was observed in sputum samples from both groups (GS, 17.8%; GD, 23.1%). Half of the patients (50%) received oral antibiotic therapy in the previous year. In the GS group, 26 (21.7%) patients used it prophylactically, 26 (21.7%) used it because of exacerbation, and 8 (6.7%) used both therapies concomitantly. In addition, 4 patients (30.8%) used prophylactic antibiotic therapy, 2 (15.4%) used it because of exacerbation, and 2 (15.4%) used both therapies concomitantly.

In addition, more than half of the patients in both groups received influenza vaccination (GS, 81.3%; GD, 76.9%), with similar pneumococcal immunization rates in both groups (35.5% for GS and 38.5% for GD). Less than 8% of the study population were enrolled in a routine respiratory physiotherapy program (GS, 7.5%; GD, 7.7%). The comparison of spirometry results between the 2 groups showed statistically significant differences in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ($P = .023$), forced vital capacity (FVC) ($P = .025$), and FEV₁/FVC ratio ($P = .024$). QoL was assessed using the EQ-5D-3L questionnaire, which showed that most patients in both groups had moderate problems in 4 of the 5 dimensions: mobility (61.7% in GS and 76.9% in GD), difficulties in performing their usual activities (72.9% in GS and 69.2% in GD), pain/malaise (62.6% in GS and 76.9% in GD), and anxiety/depression (50.5% in GS and 53.8% in GD). Both groups showed no statistically significant differences in QoL parameters.

3.2. Mortality and causes of death

Overall, 13 (10.8%) patients died of various causes during the study period. No deaths occurred during the first year of the follow-up. However, 8 patients died in the second year and 5 in the third year (6.6% and 4.2%, respectively). Deaths related to the circulatory system accounted for 30.8% of all deaths, followed by infectious and parasitic diseases (23.1%), neoplasms (15.4%), digestive system diseases (15.4%), respiratory system diseases (7.7%), and external morbidities and mortality (7.7%). According to the International Classification of Diseases, the causes of death during the study period were acute myocardial infarction, cerebrovascular diseases, liver fibrosis and cirrhosis, digestive hemorrhage, septicemia, human immunodeficiency virus diseases, COPD, and laryngeal and breast cancer.

3.3. Potential risk factors for mortality

Cox proportional hazards analysis results after adjusting for age, BMI, hypothyroidism, diabetes, and secretion appearance are shown in Table 1. Variables that were significantly associated with an increased risk of death were female sex, active smoking, diabetes, COPD, emergency room visits, use of oral antibiotics due to exacerbation, secretion color change, exacerbation, FEV₁, FVC, lack of respiratory physiotherapy, lack of pneumococcal vaccination, mobility domain (EQ-5D-3L), and visual analog scale scores. However, a BMI within the normal range, postinfectious nontuberculous etiology, and influenza vaccine had a protective effect on mortality.

4. Discussion

This study showed that sex, smoking, diabetes, COPD, emergency room visits, use of oral antibiotics due to exacerbation, sputum color change, exacerbation, spirometric indicators, lack of respiratory physiotherapy, absence of vaccination against pneumococci, limited mobility (EQ-5D-3L), and self-rated health (visual analog scale) correlated with the risk of mortality in patients with NCFB. Other factors, such as normal BMI, nontuberculous postinfectious etiology, and regular influenza vaccination, played a protective role. This study also reported a high all-cause mortality rate of 10.8% after a mean follow-up period of 40 months. Cardiovascular disease accounted for 30.8% of all deaths in this cohort, with acute myocardial infarction as the main cause. There was a higher percentage of deaths from non-respiratory causes, which may be explained by the prevalence of multiple comorbidities.

The mortality rate of patients with bronchiectasis has increased over the past decade. Despite this huge problem, few studies have focused on this issue in these patients. The mortality rate observed in the present study was similar to that reported in previous studies. Goemine et al.^[18] reported a mortality rate of 10.6% among 539 patients in a 41-month retrospective study. One study with 91 patients found a survival rate of 91% over a 4-year follow-up, 83.5% over an 8-year follow-up, and 68.3% after 12.3 years.^[19] Onem et al.^[20] reported a mortality rate of 16.3% in 98 outpatients in a 4-year prospective study. A large study with an Asian population including 18,134 patients with bronchiectasis reported that 9.2% died over a mean follow-up period of 5.8 years.^[21]

Hypertension, rhinosinusitis, recurrent pneumonia, COPD, asthma, and diabetes mellitus were the main comorbidities identified in the present cohort. The presence of comorbidities has been identified as a risk factor for increased mortality in patients with NCFB^[22]; however, it was not considered a predictor of increased death rate in the present study. A previous study showed that comorbidities increase the mortality rate of patients with bronchiectasis.^[24]

Bronchiectasis has numerous causes, although it has often been reported to coexist with COPD. COPD is also one of the factors associated with a higher risk of death. Some studies have shown that the association between bronchiectasis and COPD increases the risk of mortality.^[25,26] Post-TB sequelae are the main conditions associated with the development of bronchiectasis; however, this may be due to the high incidence of pulmonary tuberculosis infection in Brazil. There was no association between post-TB infection and a poor prognosis. Corroborating previous studies, countries with a high incidence of *Mycobacterium tuberculosis* infection commonly have high rates of postinfectious tuberculosis bronchiectasis cases.^[18–21]

Exacerbation was also identified as a risk factor for death in patients with bronchiectasis in the present cohort. The clinical course of bronchiectasis can be marked by exacerbations ranging from the onset of slightly increased respiratory symptoms to respiratory failure, which is the most severe presentation.^[24] Increased sputum volume, purulence, cough exacerbation, dyspnea, and systemic symptoms are frequent exacerbations.^[24] Chang et al.^[27] reported that exacerbations worsen QoL, reduce lung function,^[28] increase hospitalization, and result in a long-term respiratory decline.

FEV₁ and FVC were correlated with worse prognosis in patients with NCFB. Airflow limitation has been associated with an increased risk of mortality.^[18,29] Spirometric data can help to assess disease progression and severity. Patients with NCFB often present with obstructive disorder.^[15,21]

This study showed compromised QoL in the study cohort using the EQ-5D-3L questionnaire.^[30] This finding corroborates the cross-sectional study conducted in Korea with 19,851 participants with and without bronchiectasis, which reported worse QoL and mobility difficulties in patients with bronchiectasis.^[31]

The present study showed that mobility domain is associated with the risk of death.

Lack of pneumococcal vaccination is another risk factor contributing to mortality. Approximately 65% of the patients had no pneumococcal vaccination. Most patients received regular influenza vaccination. A protective relationship between regular influenza vaccination and mortality was observed. Previous studies have recommended the use of pneumococcal vaccines^[21,22] in patients with chronic lung diseases and reported that they can reduce the risk of complications and death.^[14,23] Menéndez et al.^[24] patients with bronchiectasis who were immunized with the pneumococcal vaccine had reduced hospitalizations due to exacerbations. Preventive measures, including vaccination and regular medical appointments, are associated with better survival in patients with NCFB.^[11,12] Patients with incomplete immunization are referred to the Immunobiological Reference Center. Less than 10% of the patients were included in a respiratory rehabilitation program, possibly because of difficult access to the health system.

This study had some limitations. First, the study population was recruited from a single center and consisted of a limited number of participants. Second, the time to survival follow-up may be considered short, and many patients did not undergo rehabilitation or preventive vaccination, despite being instructed to do so.

In conclusion, this study identified potential factors associated with the risk of mortality in patients with bronchiectasis and highlighted that some of these factors are modifiable and can therefore be addressed using a preventive approach.

Acknowledgments

We would like to thank the Pulmonology Service, Department of Chest Diseases, Medical Sciences Faculty, Rio de Janeiro State University, Brazil.

Author contributions

Conception and design: Simone Paulo Mateus, Bernardo Rangel Tura, Marcelo Ribeiro-Alves, Rogério Rufino.

Data acquisition: Simone Paulo Mateus, Raquel Esteves Brandão Salles, Walter Costa, Claudia Henrique da Costa, Agnaldo José Lopes, Thiago Prudente Bártolo, Thiago Thomaz Mafort.

Data analysis and interpretation: Simone Paulo Mateus, Marcelo Ribeiro-Alves, Rogério Rufino.

Supervision: Rogério Rogério.

Conceptualization: Simone Paulo Mateus, Bernardo Rangel Tura, Rogério Rogério.

Data curation: Simone Paulo Mateus, Rogério Rogério.

Formal analysis: Marcelo Ribeiro-Alves, Rogério Rogério.

Funding acquisition: Rogério Rogério.

Investigation: Raquel Esteves Brandão Salles, Claudia Henrique da Costa, Agnaldo José Lopes, Thiago Prudente Bártolo, Thiago Thomaz Mafort, Rogério Rogério.

Methodology: Simone Paulo Mateus, Marcelo Ribeiro-Alves, Raquel Esteves Brandão Salles, Walter Costa, Claudia Henrique da Costa, Agnaldo José Lopes, Thiago Prudente Bártolo, Thiago Thomaz Mafort, Rogério Rogério.

Project administration: Rogério Rogério.

Supervision: Rogério Rogério.

Validation: Simone Paulo Mateus, Rogério Rogério.

Visualization: Rogério Rogério, Simone Paulo Mateus, Rogério Rogério.

Writing—original draft: Simone Paulo Mateus, Rogério Rogério.

Writing—review and editing: Simone Paulo Mateus, Rogério Rogério.

References

- [1] Huang HY, Chung FT, Lo CY, et al. Etiology and characteristics of patients with bronchiectasis in Taiwan: a cohort study from 2002 to 2016. *BMC Pulm Med*. 2020;20:45.
- [2] Bellelli G, Chalmers JD, Sotgiu G, et al. Characterization of bronchiectasis in the elderly. *Respir Med*. 2016;119:13–9.
- [3] Chandrasekaran R, Mac Anglin M, Chalmers JD, et al. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018;18:83.
- [4] Flame PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018;392:880–90.
- [5] Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-García L, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma: the NOPS score: a study in 398 patients. *Respir Res*. 2018;19:43.
- [6] McDonnell MJ, Aliberti S, Goemanne PC, et al. Comorbidity and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:969–79.
- [7] Webb R, King J, Baxter C, et al. Management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82:1–9.
- [8] Clouston D, Alvarez A, Traversi L, et al. Comorbidity and mortality risk factors for patients with bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:623–34.
- [9] Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states: results from a saturation study. *Med Decis Making*. 2016;36:253–63.
- [10] Paster MC, Hilton 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.
- [11] Redondo MT, Ferri S, Chalmers JD. Exacerbations of bronchiectasis in adults. *Community Acquir Infect*. 2016;3:43–50.
- [12] Cohen R, Steinberg M. Diagnosis and evaluation of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022;43:7–22.
- [13] Nowinski A, Stachyra K, Szybińska M, et al. The influence of comorbidities on mortality in bronchiectasis: a prospective, observational study. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30:1315–21.
- [14] Choi H, Yang B, Kim YJ, et al. Increased mortality in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis with respiratory comorbidity. *Sci Rep*. 2021;11:7126.
- [15] Macfarlane L, Kumar K, Scroones T, et al. Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e571–7.
- [16] Sin S, Yun SY, Kim JM, et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res*. 2019;20:271.
- [17] Gülpri F, Şen E, Sural SB, et al. The factors affecting survival in patients with bronchiectasis. *Turk J Med Sci*. 2016;46:1838–45.
- [18] Goemanne PC, Nawrot TS, Rattens D, et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med*. 2014;108:287–96.
- [19] Bogdan M, Santoro IL, Jurek S, et al. Bronchiectasis: a study of 314 cases tuberculosis + non-tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 1998;24:11–6.
- [20] Yang B, Jung HJ, Chung SJ, et al. Factors associated with bronchiectasis in Korea: a national database study. *Ann Transl Med*. 2020;8:1350.
- [21] Lin JL, Xu JH, Qu JM. Bronchiectasis in China. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:609–16.
- [22] Dhar R, Singh S, Talwar D, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1269–79.
- [23] Chang AB, Hilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4-non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63:269–76.
- [24] Anati E, Simonetta E, Gramaglia A, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2019;28:190055190055.
- [25] Pereira MC, Athanasio RA, Dalcin PTL, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol*. 2019;45:e20190122.
- [26] Aliberti S, Munter M, Miracidi M, et al. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 5):S2–8.
- [27] Miracidi M, Ebrahimi G, Allen MB, et al. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases. *Am J Med*. 2014;127:886.e1–8.
- [28] Menéndez R, Méndez R, Polverino F, et al. Factors associated with hospitalization in bronchiectasis exacerbations: a one-year follow-up study. *Respir Res*. 2017;18:176.