



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Bronquite Bacteriana Prolongada: uma revisão da literatura

Inês Cruz Franco

Junho 2019



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Bronquite Bacteriana Prolongada: uma revisão da literatura

Inês Cruz Franco

Orientado por:

Dr. Rodrigo Costa Nunes de Sousa

Junho 2019

Resumo

Embora seja, muitas vezes, desvalorizada pela classe médica, a prevalência da tosse crónica tem vindo a aumentar. Em crianças com idade inferior a 15 anos, as causas mais frequentes de tosse húmida crónica são a asma e a bronquite bacteriana prolongada (BBP). A BBP só foi descrita pela primeira vez em 2006 e tem vindo a ganhar aceitação como diagnóstico, embora permaneça pouco conhecida pela classe médica.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre o que se sabe até ao momento acerca da BBP. Assim, a autora pesquisou estudos publicados e indexados na base de dados PubMed, entre outubro de 2016 e março de 2019, usando uma estratégia de busca que incluiu os termos “protracted bacterial bronchitis”, “chronic cough” e “chronic wet cough”.

A BBP, definida por tosse húmida crónica, sem sinais ou sintomas sugestivos de causa subjacente que a justifiquem, e que melhora com duas semanas de terapêutica antibiótica apropriada, é responsável por 41-47% dos casos de tosse crónica. Contudo, os dados epidemiológicos relativos a esta doença são escassos. Novos achados relativos à fisiopatologia e etiologia desta entidade clínica têm sido desvendados. No entanto, a distinção entre a BBP e a asma e sibilância recorrente continua a ser difícil de executar clinicamente. A duração ótima do tratamento antibiótico e o tipo de antibiótico a utilizar tem também sido alvo de vários estudos nos últimos anos, mas permanece por esclarecer, assim como a utilidade de novas medidas terapêuticas. Clara, parece ser, cada vez mais, a relação entre a BBP e as bronquiectasias e a existência de um espectro clínico contínuo entre estas patologias.

Apesar dos avanços na investigação da BBP nos últimos anos, são necessários mais estudos sobre esta entidade para permitir uma maior consciência da BBP na comunidade médica e a sua prevenção.

Palavras-chave

Bronquite Bacteriana Prolongada; Tosse Crónica; *Haemophilus influenzae*; Antibiótico; Bronquiectasias.

Abstract

Although it is often devalued by the medical class, the prevalence of chronic cough has been increasing. In children younger than 15 years, the most frequent causes of chronic wet cough are asthma and protracted bacterial bronchitis (PBB). The PBB was firstly described in 2006 and has gained acceptance as a diagnosis, although it remains less known by physicians.

This paper aims to review what is known so far about PBB. Thus, the author searched for published and indexed studies in the PubMed database, between October 2016 and March 2019, using a search strategy that included the terms "protracted bacterial bronchitis", "chronic cough" and "chronic wet cough".

PBB, defined as chronic wet cough without signs or symptoms suggestive of underlying cause, which improves with two weeks of appropriate antibiotic therapy, accounts for 41-47% cases of chronic cough. However, epidemiological data on this disease are scarce. New findings regarding the pathophysiology and etiology of this clinical entity have been uncovered. Nevertheless, the differential diagnosis between PBB and asthma and recurrent wheezing continues to be clinically difficult. The optimal duration of antibiotic therapy and the type of antibiotic to be used has also been the subject of several studies in the last years, but it remains to be clarified, as well as the usefulness of new therapeutic measures. The knowledge about relationship between PBB and bronchiectasis and about the existence of a continuous clinical spectrum between these pathologies is clearly increasing.

Despite the advances in PBB's research in the last years, further studies on PBB are needed to increase awareness of this condition in the medical community and its prevention.

Key words

Protracted Bacterial Bronchitis; Chronic cough; *Haemophilus influenzae*; Antibiotic; Bronchiectasis.

The Final Paper expresses the author's opinion and not of the FML.

Índice

Introdução.....	6
Definição de Bronquite Bacteriana Prolongada	8
Epidemiologia.....	9
Fisiopatologia	10
Etiologia	11
Sintomatologia.....	13
Diagnóstico Diferencial.....	14
Exames Complementares de Diagnóstico	15
Tratamento.....	17
Prognóstico	20
O Papel da Vacinação na Prevenção da BBP	21
Conclusão	22
Agradecimentos	24
Bibliografia.....	25
Anexo I - Marcadores específicos da tosse.....	29
Anexo II – Definição de BBP.....	30
Anexo III – Diagnóstico diferencial entre BBP e asma.....	31

Introdução

A tosse é um ato respiratório complexo, com importância defensiva, cuja principal função é eliminar, das vias aéreas, secreções ou materiais inalados potencialmente danosos, de forma a prevenir efeitos pulmonares prejudiciais que possam comprometer a ventilação [1-4]. Este reflexo protetor é normal, sendo que, em média, as crianças saudáveis têm 11 episódios de tosse por dia [3]. No entanto, a tosse pode ser sintoma de muitas doenças respiratórias, tais como infecções ligeiras ou transitórias do trato respiratório superior, mas também doenças crónicas graves [5].

Nos países desenvolvidos, a tosse é o principal motivo de procura de aconselhamento médico nos Cuidados de Saúde Primários e a principal razão de referenciação aos Cuidados de Saúde Secundários [3-9]. Por isso, nos últimos anos, o interesse nos mecanismos de base da tosse e na clínica associada a este sintoma tem vindo a aumentar, permitindo melhorar o conhecimento da neurofisiologia e de novas etiologias clínicas [1].

A tosse é caracterizada, quanto à sua duração, em aguda e crónica [5]. Embora as *guidelines* britânicas de tosse pediátrica definam a tosse crónica como tendo duração superior a 8 semanas, a maioria das *guidelines* e estudos internacionais descreve a tosse crónica como tosse contínua diária com duração superior a 4 semanas em crianças com idade inferior a 15 anos e superior a 8 semanas em adolescentes com idade igual ou superior a 15 anos [3, 5-11].

A prevalência da tosse crónica, sem sintomas associados, tem vindo a aumentar e estima-se em 5-10%, mas muitos casos não procuram atendimento médico, pelo que este valor pode ascender até aos 10-25% [2, 3, 8].

A tosse crónica na criança pode não estar associada a patologia, resolvendo espontaneamente [2]. No entanto, é comum a presença de patologia respiratória subjacente [2, 5, 8]. Assim, é importante a identificação precoce da tosse crónica para evitar sequelas adversas a longo prazo e para diminuir o impacto desta na qualidade de vida das crianças e das suas famílias, uma vez que é comum o efeito desta no sono da criança, na sua habilidade para brincar e no seu desempenho escolar, provocando também ansiedade familiar [3, 5, 6, 9, 12, 13]. Estudos demonstram que estas crianças recorrem repetidamente aos Cuidados de Saúde Primários (estima-se que, em média, estas crianças visitam o seu Médico de Medicina Geral e Familiar mais de 20 vezes

antes de serem referenciadas a um especialista) [6, 10]. A qualidade de vida parece melhorar com a cessação da tosse, o que realça a necessidade de um diagnóstico precoce e de uma monitorização terapêutica apropriada [5, 9]. Para tal, a tosse crónica deve ainda ser caracterizada em produtiva/húmida ou seca, facilmente diferenciadas clinicamente pelos médicos e pais, embora a transformação de uma condição noutra possa ocorrer [1, 2, 9]. Os termos “produtiva” e “húmida” são usados para descrever a tosse associada à presença de secreções nas vias aéreas inferiores [3, 9]. O conceito “produtiva” reserva-se para a tosse associada à expulsão de expectoração enquanto o termo “húmida” é utilizado no contexto de uma tosse em que estão presentes secreções que não conseguem ser libertadas [3, 12]. Uma vez que as crianças têm muitas vezes dificuldade em expetorar, o termo “tosse húmida” é o preferencialmente usado [3, 9, 12].

Relativamente ao diagnóstico diferencial de tosse crónica em crianças, a lista é extensa e distingue-se da dos adultos [1, 3]. Embora em adolescentes as causas predominantemente encontradas sejam semelhantes à dos adultos – doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), asma e síndrome da tosse das vias aéreas superiores-, nas crianças com idade inferior a 15 anos, as causas de tosse crónica incluem igualmente a asma, mas também tosse pós-infecciosa, bronquite bacteriana prolongada (BBP), malacia das vias aéreas e bronquiectasias, sendo as mais frequentes a asma e a BBP [1, 2, 7, 8]. Embora muito se saiba e se tenha descoberto sobre a asma ao longo dos séculos, a BBP foi descrita na literatura pela primeira vez apenas em 2006, num estudo australiano, e desde aí, esta entidade clínica tem sido incluída em *guidelines* e sustentada por estudos retrospectivos e prospetivos em várias partes do mundo, tendo vindo a ganhar aceitação como diagnóstico [6, 9, 12, 14]. A partir de 2016, os investigadores australianos focaram-se nesta entidade clínica, pelo que se verificou um aumento dos estudos sobre a BBP [2]. No entanto, permanece pouco conhecida pela classe médica [6, 11].

Sendo primordial acompanhar a evolução da Ciência e da Medicina, a autora resolveu, então, realizar uma revisão da literatura sobre a bronquite bacteriana prolongada, tendo como objetivo realizar uma revisão sobre o que se sabe até ao momento acerca desta entidade clínica. Para isso, pesquisou estudos publicados e indexados na base de dados PubMed, usando uma estratégia de busca que incluiu os termos “protracted bacterial bronchitis”, “chronic cough” e “chronic wet cough”. Aplicaram-se restrições de data de publicação (de outubro de 2016 a março de 2019).

Dos estudos obtidos, a autora verificou que em agosto de 2017 foi publicado um *statement* da *European Respiratory Society* (ERS) sobre a BBP em crianças. No entanto, todos os estudos pesquisados e compreendidos nesta revisão da literatura, embora façam também referência a achados publicados em estudos anteriores a 2016, foram publicados posteriormente aos reportados no *statement*, e trazem novos achados aos já conhecidos sobre esta entidade clínica [15]. Assim, ao longo desta revisão da literatura, enumerar-se-á também sumariamente os achados mais recentes não contemplados no *statement* de 2017.

Definição de Bronquite Bacteriana Prolongada

Protracted Bacterial Bronchitis é o nome originalmente dado a esta entidade clínica, sendo a tradução literal Bronquite Bacteriana Protraída, denominação comumente utilizada no Brasil. Em Portugal, a literatura sobre este tema é escassa. No entanto, a autora apurou que Bronquite Bacteriana Prolongada era a terminologia utilizada, sendo esta a encontrada ao longo desta revisão. A BBP é também comumente nomeada por bronquite bacteriana persistente e infecção endobrônquica persistente [2, 13].

A BBP é uma infecção prolongada das vias aéreas inferiores [6].

A definição original, publicada em 2006, parcialmente baseada em achados microbiológicos, considerava que o diagnóstico de BBP estaria estabelecido se preenchidos os seguintes critérios: 1) tosse húmida com duração superior a 4 semanas; 2) presença de infecção das vias aéreas inferiores, definida pelo crescimento de bactérias respiratórias patogênicas numa densidade $\geq 10^4$ unidade de formação de colônias (UFC)/mL no lavado broncoalveolar (obtido por broncoscopia flexível) ou na expectoração; 3) resolução da tosse após duas semanas de antibiótico oral apropriado (usualmente amoxicilina – ácido-clavulânico) [2, 3, 6, 10, 11]. No entanto, um dos critérios diagnósticos era difícil de obter, uma vez que, por ser um exame invasivo, é impraticável e pouco ético realizar broncoscopia e lavado broncoalveolar a todas as crianças com suspeita de BBP, e porque as crianças apresentam dificuldades na exteriorização de expectoração suficiente para cultura [2, 6, 10, 12]. Assim, o segundo critério foi substituído por “ausência de sintomas ou sinais sugestivos de outras causas de tosse húmida”, isto é, ausência de indicadores específicos de tosse (como toracalgia,

dispneia, hemoptises, alterações do crescimento, entre outras) (*vidé* Anexo I) [1, 2, 6, 7, 10, 12-14, 16]. Deste modo, nomeou-se a definição original como BBP baseada na microbiologia e a segunda, a que se encontra atualmente em utilização, por BBP baseada na clínica [6, 10, 12].

A BBP pode ainda ser nomeada por BBP persistente, correspondente a BBP baseada na clínica ou baseada na microbiologia que resolve apenas após 4 semanas de terapêutica antibiótica adequada, e por BBP recorrente, que corresponde a mais de 3 episódios de BBP em 12 meses (*vidé* Anexo II) [3, 6, 11].

Epidemiologia

A consciencialização sobre a BBP como causa de tosse crónica em crianças tem vindo a aumentar, sendo, atualmente, considerada uma das principais causas de tosse húmida crónica em idade pediátrica [1, 6, 9, 17-19]. Estudos referem que é responsável por 41-47% dos casos de tosse crónica, sendo também a causa mais frequente de tosse húmida crónica em crianças referenciadas a especialistas [3, 11, 20, 21]. No entanto, a grande maioria dos estudos publicados acerca desta entidade clínica são baseados em dados hospitalares, pelo que a prevalência desta patologia na população em geral permanece desconhecida [10]. Estudos referem que esta patologia é subvalorizada nos Cuidados de Saúde Primários: um estudo com 190 crianças diagnosticadas com BBP verificou que 80% tinha visitado o seu médico de Cuidados de Saúde Primários pelo menos 5 vezes e que 53% tinha realizado 10 ou mais visitas antes da referência aos Cuidados de Saúde Secundários [18].

Na Europa, não existem dados epidemiológicos disponíveis [10]. No entanto, na Austrália, Nova Zelândia e na Turquia, a BBP é uma das três principais patologias tratadas por especialistas [10, 21]. Nestes países, parece, nos últimos anos, existir um aumento da prevalência [18]. Contudo, permanece por esclarecer se este se deve a um verdadeiro aumento da incidência ou apenas a um melhor reconhecimento desta entidade clínica [6].

Observa-se que a BBP é mais comum em crianças em idade pré-escolar (média 1,8-4,8 anos), especialmente nas que frequentam o infantário [6, 11, 13, 14, 20, 21]. A sua prevalência parece diminuir com o aumento da idade [18]. Tal pode dever-se a

alterações imunológicas e ao facto de a criança e a sua família aprenderem a viver com esta condição, referindo estar bem mesmo com sintomas significativos [18]. Parece ser mais predominante em crianças do sexo masculino e ser mais frequente em setores pobres da sociedade, embora não se restrinja apenas a este grupo social em particular [6, 11, 18, 22]. Este último achado é recente, não estando contemplado no *statement* da ERS [15].

Verifica-se também que crianças com traqueomalacia têm maior risco de BBP, dado que, ao existir laxidão das paredes da traqueia, ocorre retenção do muco nas vias aéreas inferiores, levando à tosse húmida crónica sem outros sintomas associados [13].

Um estudo reportou não existir relação entre a BBP e a exposição ao fumo do tabaco, infeções do ouvido, dermatite atópica ou sensibilização atópica [10].

Fisiopatologia

Apesar do aumento do reconhecimento clínico, os mecanismos fisiopatológicos da BBP são apenas parcialmente conhecidos e permanecem por clarificar [6, 11, 20]. A maioria dos estudos considera que, na maioria das vezes, na base desta patologia está um insulto respiratório, como, por exemplo, uma infeção viral das vias aéreas, que danifica a normal morfologia da superfície do trato respiratório, alterando a função dos cílios do epitélio das vias aéreas e também, parcialmente, a remoção de secreções, levando a infeção bacteriana crónica [11]. Posteriormente, as bactérias presentes nas vias aéreas formam um biofilme, que exalta a sua capacidade de adesão ao trato respiratório, permitindo-lhes uma melhor nutrição e redução da penetração antibiótica [11]. Assim, a bactéria tem mais capacidade de sobrevivência na mucosa das vias aéreas, causando bronquite prolongada, associada a intensa inflamação neutrofílica [11]. A infeção bacteriana e a neutrofilia sugerem que a imunidade inata pulmonar e os mediadores das vias dos neutrófilos podem ter um papel importante na patogénese [6]. De facto, na BBP, os mediadores e genes da imunidade inata que ativam os neutrófilos têm sido mais frequentemente encontrados do que os supressores de neutrófilos ou os estimulantes de outras células como os eosinófilos, sendo que um estudo recente encontrou aumento da expressão de mediadores relacionados com neutrófilos na BBP, incluindo membros da via da IL-1 β [6, 10]. A via da IL-1 e mediadores relacionados

foram associados também à BBP recorrente [6, 11]. Também se verificou um aumento dos valores da IL-8 na BBP [17].

Ao analisar o lavado broncoalveolar recolhido de crianças com BBP, estudos observaram ainda percentagens de macrófagos elevadas [23]. No entanto, observou-se que os macrófagos na BBP têm capacidade reduzida de fagocitose das células apoptóticas e do *H. influenzae* não-capsulado [10, 23].

Nas crianças com BBP, verifica-se que os níveis de imunoglobulinas são, geralmente, normais, assim como as respostas de anticorpos e dos subconjuntos de linfócitos [6, 10, 11]. Todavia, muitas crianças apresentam níveis elevados de células NK, provavelmente derivados a infeção viral recente e a taxas de deteção de vírus elevadas em amostras do lavado broncoalveolar (particularmente adenovírus) [6].

A traqueobroncomalacia, termo que designa uma redução superior a 50% do diâmetro da traqueia e brônquios durante a expiração, é, como já referido anteriormente, comum nestas crianças – estudos apontam que 2/3 das crianças com BBP apresentam traqueomalacia ou broncomalacia -, o que ajuda à predisposição para a acumulação de secreções, a infeções do trato respiratório e a tosse [2, 6, 10, 11]. Pode ser a responsável pelo aparecimento da BBP ou então ser causada por esta última [10, 11]. A laringomalacia, embora menos comum, também pode estar presente [22]. Observou-se que o grupo sem malacia tem menor percentagem de macrófagos, embora não se verifique um aumento concomitante da percentagem de neutrófilos [22].

Etiologia

A microbiologia da BBP só é possível conhecer quando realizadas culturas do lavado broncoalveolar obtido por broncoscopia flexível, uma vez que as amostras de expetoração não são fidedignas por arrastarem consigo microrganismos colonizadores da orofaringe [10, 24].

A primeira vez em que a BBP foi descrita, a microbiota observada consistia em organismos respiratórios típicos, como *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae*, que estavam presentes numa densidade $\geq 10^4$ UFC/mL no lavado broncoalveolar [1, 17]. Estudos prospetivos que se seguiram corroboraram com o reportado, referindo como bactérias mais comuns presentes nas vias aéreas inferiores o *H. influenzae* (na sua

maioria não tipável, isto é, não-capsulado), *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae* [2, 3, 12, 20]. Em estudos retrospectivos, observou-se também, em algumas das crianças, *S. aureus* [3, 12]. No entanto, a quantificação destes microrganismos não foi realizada, pelo que a interpretação deste achado foi difícil [12]. *Pseudomonas spp* raramente foi identificada [10].

A prevalência de cada uma destas bactérias no lavado broncoalveolar varia amplamente: *H. influenzae* não-capsulado foi reportado em 38-81% dos casos, *M. catarrhalis* em 19-51% e *S. pneumoniae* em 16-39% [10]. Assim, observa-se que a bactéria mais comumente encontrada foi *H. influenzae*, seguida de *M. catarrhalis* e de *S. pneumoniae*, sendo que, em alguns estudos, o *S. pneumoniae* é mais frequente [6, 11, 19, 21, 22, 25]. Tal pode dever-se ao facto de *M. catarrhalis* ser mais frequente em crianças com menor idade [22].

Um estudo verificou que o transporte nasofaríngeo de *H. influenzae* não-capsulado está associado a um aumento do risco de infeção das vias aéreas por esta bactéria, enquanto o aumento da idade e o uso de macrólidos se associam à diminuição deste risco [26].

Em 22-48% reportaram-se duas ou mais bactérias presentes nas culturas [21]. Contudo, de que forma este achado influencia a apresentação clínica e os resultados clínicos não está ainda esclarecido [6].

Os métodos *standard* de estudo da microbiota têm uma taxa baixa de deteção de agentes patogénicos presentes em pouca abundância [19]. No entanto, surgiu recentemente a deteção do 16S rDNA, que permite a obtenção de informação mais completa no que diz respeito à flora do trato respiratório em crianças com BBP, permitindo a descrição precisa da composição bacteriana e da diversidade de microbiota no trato respiratório inferior [19]. Tendo em conta esses desenvolvimentos, um estudo demonstrou que a diversidade alfa da microbiota respiratória (medida da estrutura da comunidade bacteriana) em crianças com BBP encontra-se reduzida relativamente à de crianças saudáveis devido ao domínio de *H. influenzae* e *M. catarrhalis* [17]. Contudo, um estudo prospetivo australiano recente demonstrou que a microbiota de crianças com BBP pode ser agrupada em 4 perfis diferentes, cada um dominado por um microrganismo patogénico respiratório, e que esta diversidade alfa não se relacionou com a biomassa bacteriana do lavado, a cultura de microrganismos patogénicos

respiratórios ou com marcadores inflamatórios, propondo que um aumento da biomassa bacteriana e da inflamação em crianças com BBP não se pode atribuir em exclusivo a uma espécie de agentes patogénicos, contrariamente ao encontrado no estudo anterior [17]. As razões para a diferença de resultados não estão clarificadas, mas podem refletir diferenças nas amostras, *cohorts* e diferenças geográficas [17]. Assim, são necessários mais estudos para compreender melhor as relações entre a diversidade alfa e a inflamação das vias aéreas inferiores, de forma a determinar o papel da microbiota respiratória na patogénese da BBP, se o perfil da microbiota pode ser usado para identificar crianças em risco de recorrência ou doença pulmonar mais grave e entender as relações entre diferentes perfis de microbiota e os resultados clínicos a longo prazo [17]. O *statement* da ERS não se pronuncia sobre a diversidade alfa da microbiota do trato respiratório inferior em crianças com BBP [15].

Nos lavados broncoalveolares encontram-se também, segundo alguns estudos, vários vírus, mas o seu significado clínico é pouco claro [11]. Um estudo australiano, que incluiu 103 crianças com BBP, reportou que em um terço dos casos era identificado um vírus [10]. Os vírus encontrados foram o vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, parainfluenza e o adenovírus humano, sendo este último o mais comum [2, 6, 10, 21].

A co-infecção bacteriana-viral verifica-se em cerca de 34% das crianças com BBP, sendo que a combinação mais comum de co-infecção ocorre entre adenovírus e *H. influenzae* [6, 22]. No entanto, este valor pode estar subestimado, dado que nem todas as amostras são testadas para CMV e EBV [22]. Um estudo retrospectivo demonstrou elevada prevalência de infeção por CMV e EBV em crianças com BBP [22]. Sendo este um novo achado, desconhecido aquando da publicação do *statement* da ERS, são necessários mais estudos para determinar o seu significado clínico e perceber de que forma influenciam a imunidade do hospedeiro [15, 22].

Sintomatologia

As crianças com BBP têm geralmente um crescimento e desenvolvimento normais e não apresentam ou têm poucos sinais de doença pulmonar crónica subjacente (dedos em baqueta de tambor, deformidade do tórax, etc) [6, 11, 20, 21].

O principal sintoma da BBP é a tosse crónica húmida [20]. Esta ocorre, geralmente, tanto no período noturno como no período diurno e soa produtiva, com muco, devido ao excesso de secreções presentes nas vias aéreas inferiores, embora muitas vezes não seja possível a libertação destas [13, 20].

Muitas vezes, os pais reportam pieira, embora esta não seja frequentemente aferida pela equipa médica [10]. No entanto, a pieira pode mesmo estar presente, podendo até assemelhar-se à presente na sibilância recorrente ou asma [13]. É frequentemente audível farfalheira e auscultadas crepitações nestas crianças, devido às secreções presentes nas vias aéreas inferiores [2, 11]. Se as secreções forem abundantes, pode haver um ligeiro aumento do tempo expiratório [11].

Sintomas sistémicos estão geralmente ausentes e, caso presentes, são mínimos, como o cansaço e a falta de energia [2, 6, 11, 20]. Contudo, o impacto no bem-estar geral é relevante, devido às perturbações do sono, à infeção crónica e à intolerância ao exercício, que pode estar presente em alguns casos [6, 11, 20]. Estas crianças não costumam apresentar febre [11].

Se não existirem sinais clínicos claros à observação da criança, pode ser útil pedir aos pais para gravar som ou vídeos, de modo a clarificar a apresentação clínica [11].

Diagnóstico Diferencial

Por ser uma condição ainda pouco reconhecida pelos médicos, a BBP pode ser difícil de distinguir de outras causas de tosse crónica, pelo que, muitas vezes a criança recebe outro diagnóstico e tratamento [11, 13].

As doenças do trato respiratório superior podem cursar também com tosse prolongada, podendo ser difíceis de distinguir da BBP [13]. Outras patologias, como a fibrose quística, a discinesia ciliar primária, malformações esofágicas e até dos grandes vasos, como o anel aórtico e a artéria inominada, assim como malformações das vias aéreas e pulmonares, apresentam-se muitas vezes com tosse húmida crónica, pelo que também constituem diagnóstico diferencial da BBP [10, 11, 13]. Também a aspiração/inalação de corpos estranhos deve ser descartada antes de se estabelecer o diagnóstico de BBP, especialmente em crianças com idade compreendida entre os 2 e os 4 anos [10, 11, 13]. A bronquite aguda com episódios recorrentes, particularmente no período do

inverno, pode também ser difícil de distinguir da BBP [6]. As bronquiectasias, na sua fase precoce, em que se apresentam como tosse húmida crónica sem lesão pulmonar suficientemente severa que cause dilatação das vias aéreas, podem ser indistinguíveis da BBP, dificultando o diagnóstico [3].

No entanto, os maiores desafios no que diz respeito ao diagnóstico diferencial da BBP são a sibilância recorrente e a asma [6]. Uma proporção substancial dos casos de BBP é mal diagnosticada como sibilância recorrente ou asma, dado não existirem diferenças específicas entre estas patologias, o que acarreta, muitas vezes, tratamento desnecessário, nomeadamente o uso dos corticoides [2, 6, 8, 10, 11, 13]. Um estudo, realizado no Reino Unido, verificou que 59% das crianças com BBP realizavam medicação diária para a asma quando a BBP foi diagnosticada [10]. Contudo, é preciso perceber que a asma *per se* predispõe a BBP, principalmente se mal controlada, devendo-se suspeitar quando existem episódios de obstrução brônquica associados a tosse húmida crónica [6, 11]. Assim, deve-se suspeitar de asma ou de asma coexistente com BBP se estiver presente hiperinsuflação e tosse crónica húmida com boa resposta ao salbutamol e aos corticoides inalados (*vide* Anexo III) [6, 13]. Além disso, deve-se ter em consideração, tal como reportado num estudo que, em crianças com menos de 2 anos, a BBP predomina sobre a sibilância recorrente [8].

Dada esta diversidade de patologias para diagnóstico diferencial, sugere-se que, se estiverem presentes marcadores de tosse específicos, não deve ser diagnosticada BBP sem realizar previamente investigação adicional, pelo que os exames complementares de diagnóstico são essenciais nesta distinção [10].

Exames Complementares de Diagnóstico

Atualmente, não existe um teste simples e não-invasivo que permita o diagnóstico, pelo que alguns dos exames complementares de diagnóstico não invasivos são realizados não para diagnosticar BBP, mas para tentar excluir doenças subjacentes [18].

A primeira linha de investigação é geralmente a radiografia torácica e as provas de função respiratória [10]. A radiografia não deve ter alterações identificáveis, embora possam ser visíveis infiltrados peribrônquicos, que são comuns em crianças em idade pré-escolar [2, 6, 10, 11, 13, 20]. As provas de função respiratória devem ser realizadas

a todas as crianças com tosse húmida crónica, dependendo da idade e da capacidade de cooperação, tendo, geralmente, um resultado normal [3, 6, 10, 11].

A tomografia computadorizada torácica de alta resolução não é realizada inicialmente [10]. É indicada apenas se sinais ou sintomas de doença pulmonar supurativa crónica e se risco aumentado de bronquiectasias, nomeadamente em casos de recorrência de BBP e de tosse húmida crónica que não responde a curso prolongado de antibioterapia [3, 6, 20].

Investigação laboratorial tem pouco valor numa avaliação inicial, dado que os marcadores comuns de infeção bacteriana, como a PCR e os leucócitos, não apresentam geralmente alterações [11]. Assim, está apenas indicada se recorrência de BBP ou se tosse húmida crónica que não responde a 4 semanas de antibiótico [3]. Nestes casos, deve-se pedir hemograma, IgA, IgE, IgG, IgM e anticorpos funcionais para *H. influenzae* e *S. pneumoniae* [3]. Investigações laboratoriais profundas adicionais devem ser consideradas se suspeita de imunodeficiência, apesar da primeira linha de investigação não ter tido alterações [3].

Antes de iniciar antibioterapia, devem ser recolhidas amostras de expetoração em todas as crianças que consigam expetorar, de forma a descobrir a bactéria que está na base da BBP e para uma monitorização terapêutica mais adequada, embora esta possa estar contaminada por agentes colonizadores da orofaringe [3, 6, 13]. Assim, o teste definitivo é a broncoscopia, e o respetivo lavado broncoalveolar recolhido durante a sua realização [18]. Este exame é seguro e tem baixa taxa de complicações [6]. No entanto, por ser invasivo, a sua necessidade deve ser cuidadosamente analisada e discutida com os pais [6]. Geralmente, só é realizada em casos de recorrência da BBP ou se tosse persistente após 4 semanas de antibioterapia [3, 6]. Na broncoscopia flexível, tipicamente, encontram-se brônquios colapsáveis edematosos, que colapsam durante a sucção do lavado broncoalveolar, secreções purulentas abundantes e ainda traqueomalacia [6, 10, 12]. O lavado broncoalveolar deve ser enviado para cultura microbiológica, estudo citológico e estudo dos componentes não celulares presentes [6]. Na citologia, encontram-se geralmente níveis de neutrófilos elevados, sendo que apenas ocasionalmente se encontraram eosinófilos [6, 10, 20]. A cultura microbiológica, geralmente, encontra-se positiva [20]. É de referir que a interpretação do lavado broncoalveolar é muito difícil, dado que diferentes laboratórios têm diferentes métodos

quantitativos e qualitativos para análise da carga bacteriana [18]. Além disso, estudos referem que, em aproximadamente 25-30% das amostras de lavado broncoalveolar de crianças com BBP presumida, não existe cultura de agente patogénico, o que dificulta o diagnóstico [18]. Tal pode dever-se à utilização recente de antibioterapia, pelo que, para realizar a broncoscopia, deve-se aguardar entre 4 a 6 semanas após a última toma de antibiótico [18]. Outro motivo que torna difícil a interpretação do lavado broncoalveolar é a possível contaminação com microrganismos transportados das vias aéreas superiores durante a broncoscopia, tornando impossível determinar se a amostra está, ou não, contaminada [18]. Alguns autores sugerem que o uso da contagem de neutrófilos pode ajudar a interpretar os dados [18]. Porém, a percentagem de neutrófilos na contagem celular diferencial varia enormemente, pelo que não é solução [18].

Outros testes complementares são considerados em casos específicos e se suspeita de outras patologias subjacentes [11].

Tratamento

O objetivo da antibioterapia nesta entidade clínica é a extinção da bactéria que está na base da BBP e o restauro da integridade do epitélio das vias aéreas inferiores, de forma a evitar recorrência dos sintomas [6, 13]. Vários estudos prospetivos e retrospectivos demonstraram claro benefício da utilização do tratamento antibiótico nestes casos, sendo que reduzem a progressão da doença e a necessidade de novos antibióticos para o tratamento de complicações [6, 9, 10, 12].

A resolução da tosse após o tratamento com antibiótico é um dos critérios de diagnóstico da BBP, pelo que o diagnóstico não pode ser feito até à conclusão do tratamento e à avaliação da resposta ao mesmo [3, 9]. Assim, recomenda-se que crianças com idade inferior ou igual a 14 anos com tosse crónica húmida, não relacionada com doença subjacente e sem indicadores de tosse específicos, recebam duas semanas de antibióticos dirigidos às bactérias respiratórias comuns (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*) e à sensibilidade antibiótica local [12]. Se adequadamente tratados verifica-se a resolução da sintomatologia, pelo que se deve confirmar o diagnóstico de BBP [6, 12]. Caso não existam marcadores específicos de tosse ou suspeita de patologia subjacente, o tratamento pode ser iniciado sem serem

realizados exames complementares de diagnóstico [20]. Contudo, é importante referir que, no caso de suspeita de BBP, não se recomenda o início de tratamento com antibióticos nos Cuidados de Saúde Primários, pelo que estas crianças devem ser referenciadas a um especialista [11].

Apesar da resolução da tosse após duas semanas de antibiótico ser um critério de diagnóstico de BBP, a duração ótima da terapêutica antibiótica e o tipo de antibiótico a utilizar não são consensuais [12, 16]. As *guidelines* britânicas pediátricas de tosse, publicadas em 2008, apontavam 4 a 6 semanas de antibióticos orais, mas esta recomendação apoiava-se predominantemente na opinião de peritos, dado que, à data, não existiam estudos prospetivos do tratamento da BBP [3, 6, 8, 9, 12, 16]. No entanto, um estudo aleatorizado, publicado em 2012, demonstrou que duas semanas de amoxicilina- ácido clavulânico oral se associavam a taxas mais elevadas de resolução da tosse comparativamente aos placebos, pelo que poderia bastar um curso terapêutico mais curto [3, 6, 8, 11, 16]. Estudos que se seguiram também apoiam a utilização de antibioterapia durante duas semanas, reportando taxas de resolução da tosse variáveis entre 42% e 60% [3, 6, 9, 12, 13, 16, 18, 20, 21]. Contudo, muitos médicos ainda optam por cursos longos de antibioterapia, embora estes estejam associados a um aumento do risco de efeitos adversos, de não adesão à terapêutica, de resistência antimicrobiana e a um aumento do custo [11, 16]. Cursos de terapêutica inferiores a duas semanas tendem a resultar apenas em resolução parcial ou recidiva da tosse após alguns dias [6]. São necessários, portanto, mais estudos para investigar a duração ótima da antibioterapia nas BBP suspeitas, de forma a perceber se a taxa de resolução de tosse aumenta ou se o risco de recidiva reduz de forma significativa que justifique os efeitos adversos associados, com cursos de antibióticos superiores a duas semanas [16].

Se a tosse persiste após duas semanas de antibioterapia apropriada, está preconizado um novo tratamento com antibiótico apropriado (pode ser necessário alterar) durante mais duas semanas [3, 8, 11, 12]. Caso a tosse continue a persistir, pode-se considerar internamento para realização de terapêutica por via endovenosa, mas sugere-se sempre uma nova verificação da presença/ausência de sinais específicos de tosse e a realização de investigações adicionais, nomeadamente broncoscopia flexível com culturas e sensibilidade quantificadas, entre outros exames, por poderem estar subjacentes outras patologias [8, 10-13]. Estudos adicionais são necessários para ajudar a identificar se

existem diferenças entre os pacientes com BBP que requerem cursos longos de antimicrobianos dos que respondem a cursos curtos [6].

Geralmente, os antibióticos usados são a amoxicilina-ácido clavulânico, os macrólidos, o trimetropim – sulfametoxazol e as cefalosporinas [6, 13]. A amoxicilina-ácido clavulânico é o antibiótico mais comumente usado em monoterapia, dado que é eficaz contra o *H. influenzae* e o *S. pneumoniae* e não tem resistência associada como acontece na amoxicilina [3, 6, 10-12]. No entanto, caso o organismo patogénico predominante seja a *M. catarrhalis*, sugere-se a utilização de macrólidos como primeira linha [10]. As cefalosporinas, os macrólidos e o trimetropim-sulfametoxazol são menos favoráveis, por estarem mais associados a resistência antimicrobiana, mas são os antibióticos alternativos em caso de hipersensibilidade à penicilina [9, 11, 18].

A adesão à terapêutica antimicrobiana deve ser monitorizada, de forma a evitar concentrações subinibitórias, especialmente de beta-lactâmicos, dado que estas podem promover a transformação do *H. influenzae* não capsulado no fenótipo de biofilme, favorecendo a resistência antibiótica e aumentando a suscetibilidade à recorrência da BBP [27]. Assim, caso seja necessário, pode-se considerar um aumento da dose ou diminuição do tempo entre tomas em casos específicos [27].

Nebulizadores, nomeadamente, salina hipertónica, podem ser usados com o objetivo de reduzir a consistência espessa das secreções [13].

O papel da fisioterapia respiratória não é claro, dado que a BBP resolve, muitas vezes, apenas com antibiótico [18]. Se a BBP se tornar recorrente, a fisioterapia respiratória, embora não esteja provado, poderá, provavelmente, auxiliar, ao utilizar estratégias para minimizar o colapso das vias aéreas nas crianças com malacia e para expulsar as secreções acumuladas nas vias aéreas inferiores [11, 13, 18]. O *statement* da ERS não se pronuncia sobre esta medida terapêutica [15].

O papel da profilaxia antibiótica na prevenção de novas recidivas e no possível desenvolvimento de bronquiectasias requer um estudo mais aprofundado, mas, atualmente, a profilaxia com azitromicina semanal não está recomendada na BBP [3, 10]. As diretrizes da ERS também não recomendam profilaxia antibiótica [15].

Prognóstico

Os dados publicados sobre prognóstico são limitados e não existem estudos prospectivos de seguimento de crianças com BBP [14]. Estes dois fatores limitam a previsão prognóstica da história natural desta entidade clínica [14].

Estudos demonstram que cerca de 40% de todas as crianças, após um episódio de BBP que resolveu, têm um ou mais episódios no futuro [13]. Estes episódios devem ser novamente tratados com antibióticos, embora muitas vezes o antibiótico tenha de ser alterado por outro [13]. Se após a repetição de terapêutica antibiótica não existir resolução da tosse, deve, tal como descrito antes, realizar-se broncoscopia flexível com respetivo lavado broncoalveolar, para se determinar a bactéria responsável pela BBP e tratar em conformidade [13]. Além disso, deve-se realizar hemograma com forma leucocitária, avaliação das imunoglobulinas, resposta dos anticorpos funcionais à vacinação, teste do suor e tomografia computadorizada de alta resolução [6]. Encontra-se ainda por esclarecer se as recidivas da BBP se devem a tratamento incompleto da infeção original ou se correspondem a aquisição de uma nova infeção [3].

Tem-se vindo a apurar, nos últimos anos, uma relação entre a BBP recorrente e o aumento do risco de dano pulmonar [13]. De facto, as bactérias das vias aéreas responsáveis pela infeção podem levar a dano permanente dessas mesmas vias, levando à progressão para doença pulmonar supurativa crónica e, posteriormente, para bronquiectasias, que, por sua vez, ao conduzirem à retenção de muco e infeção, resultam num ciclo vicioso (infeção-obstrução-dano das vias aéreas inferiores), designado ciclo vicioso de Coles, com conseqüente aumento da dificuldade no tratamento [6, 9, 13, 14, 18, 22, 25]. Num estudo com 162 crianças diagnosticadas com BBP seguidas durante 2 anos, 43,5% teve BBP recorrente e 8,1% foi diagnosticada com bronquiectasias [10, 27].

Também a BBP com falência terapêutica parece estar associada ao desenvolvimento de bronquiectasias num período de 2 anos, sendo que um estudo australiano reportou um risco de bronquiectasias 20 vezes superior na BBP que não resolve com duas semanas de antibioterapia [3, 10, 12, 16, 18, 20].

O desenvolvimento de bronquiectasias no seguimento de BBP parece, então, estar associada a fatores de risco significativos como a BBP recorrente e a infeção por *H. influenzae* não capsulado [6, 10, 11, 14, 20, 21, 27]. Assim, entende-se o motivo pelo

qual a tomografia computadorizada tem indicação na BBP recorrente [3, 6, 10]. A infecção por *H. influenzae* associa-se a um risco aumentado superior a 7 vezes de bronquiectasias comparativamente aos que não têm infecção por esta bactéria, pelo que, em crianças com BBP recorrente, perante a presença de *H. influenzae*, o médico deve estar alerta para o aumento da possibilidade de bronquiectasias, sugerindo a necessidade de uma monitorização mais apertada e/ou investigações adicionais [2, 14, 17, 26].

Verifica-se que a BBP, a doença pulmonar supurativa crónica e as bronquiectasias partilham muitas características comuns, desde sintomas respiratórios a inflamação neutrofílica intensa das vias aéreas inferiores e até a microbiota [9, 14, 22, 23]. Estas semelhanças sustentam a noção de que estas três patologias representam um espectro clínico contínuo [2, 6, 9, 14, 19]. No entanto, a exatidão deste contínuo é incerta e requer avaliação em estudos prospetivos [6, 14]. Um estudo posterior às diretrizes da ERS encontrou que alguns genes inflamatórios como o IL-10 e o CD200R (recetor limitativo da resposta inflamatória dos macrófagos) estão sobrerregulados na BBP recorrente e bronquiectasias [23]. Porém, TREM2 (recetor imunoregulador responsável pela inibição da inflamação de macrófagos induzida por TLR) está subregulada quer na BBP recorrente como nas bronquiectasias [23]. Também os recetores MARCO (responsável por fagocitar gram-positivos e negativos) e PPAR- γ (envolvido na eliminação de bactérias e resolução da inflamação nos macrófagos) estão subregulados na BBP recorrente, sendo possível especular que pode estar relacionado com uma diminuição da capacidade de fagocitose das bactérias e eliminação das infeções na BBP recorrente [23].

Atualmente pensa-se que as bronquiectasias precoces são reversíveis, pelo que, em crianças com BBP, um tratamento precoce pode interromper o ciclo vicioso e preservar a saúde pulmonar futura [9]. Deste modo, em crianças com episódios recorrentes de BBP ou com tosse húmida crónica que não responde a quatro semanas de antibioterapia, deve-se suspeitar de doença pulmonar supurativa crónica ou bronquiectasias [24].

O Papel da Vacinação na Prevenção da BBP

Apesar da imunização, em idade pediátrica, com vacinas conjugadas de *S. pneumoniae* e *H. influenzae b*, as doenças crónicas pulmonares são comumente

observadas na prática clínica pediátrica [25]. No entanto, a vacinação parece ser ainda uma intervenção potencial [26]. Atualmente, a vacina que possivelmente previne a BBP ao proteger as vias aéreas inferiores da infecção por *H. influenzae* não-capsulado é a vacina conjugada proteína D pneumocócica-*H. influenzae* 10-valente (PHiD-CV, Synflorix®) [6, 26].

Um estudo denotou que, em indivíduos vacinados com PHiD-CV, existia infecção das vias aéreas inferiores por *H. influenzae* não tipável em 17% dos casos, comparativamente aos 31% dos não vacinados com esta vacina [26]. Outro estudo demonstrou que crianças com infecções pulmonares crônicas que receberam a PHiD-CV tiveram menos sintomas respiratórios e menor necessidade de antibioterapia do que as que não a realizaram, embora sem diferença estatisticamente significativa [25]. Verificou-se também diminuição das exacerbações com necessidade de hospitalização no grupo vacinado [25]. Porém, não houve alterações relativamente ao transporte nasofaríngeo do *H. influenzae* não tipável nos vacinados com PHiD-CV [26]. Além disso, verificou-se que, contrariamente à diminuição da infecção das vias aéreas inferiores por *H. influenzae* não tipável, a infecção por *S. pneumoniae* aumentou no grupo de vacinados, comparativamente aos não vacinados, embora sem diferenças estatisticamente significativas [26]. Na generalidade, a PHiD-CV foi bem tolerada, sendo a maioria dos efeitos adversos ligeira e autolimitada e que se deverá aos sulfatos presentes na composição da vacina [25].

Assim, o PHiD-CV parece ser uma intervenção potencial para reduzir a infecção por *H. influenzae* não tipável, mas são necessários mais estudos para confirmação deste efeito benéfico [26]. O *statement* da ERS não faz referência à vacinação no contexto de uma criança com BBP [15].

Conclusão

A BBP é uma entidade diagnóstica com cada vez mais reconhecimento. No entanto, é necessária ainda uma maior consciência da BBP na comunidade médica, nomeadamente na Europa, onde os dados sobre esta entidade clínica ainda são escassos.

Os estudos mais recentes têm vindo a completar com novos achados o que se sabia até agora sobre esta patologia, nomeadamente a nível epidemiológico, com a descoberta

de predominância de BBP nos setores sociais pobres, a nível etiológico, com o achado de CMV e EBV em abundância relativa nas crianças com BBP e a nível terapêutico, com a discussão de possível utilização de nebulizadores e fisioterapia respiratória como medidas terapêuticas adicionais. Relativamente ao prognóstico, embora já se soubesse que existia um risco elevado de progressão para bronquiectasias na BBP recorrente e na BBP refratária à terapêutica, estudos recentes quantificaram esse risco em 7 e 20 vezes, respetivamente. Quanto à prevenção, os estudos recentes insinuam que a vacinação pode ter um papel importante na prevenção desta patologia.

Sugere-se, assim, a continuação do estudo desta patologia, nomeadamente estudos que forneçam dados fiáveis da incidência, incluindo dados recolhidos dos Cuidados de Saúde Primários. Esta revisão da literatura confirmou ainda a necessidade de estudos que avaliem os fatores de risco, que determinem a duração ótima da terapêutica antibiótica, que avaliem intervenções para prevenir recorrência de BBP e que determinem com maior exatidão o papel da vacinação na redução da BBP.

Agradecimentos

Este trabalho é fruto de horas infindáveis de pesquisa, leitura e escrita, para o qual foi necessário o contributo de várias pessoas.

Ao meu orientador, Doutor Rodrigo Costa Nunes de Sousa, agradeço a sugestão do tema deste trabalho, a disponibilidade e prontidão na resposta às dúvidas, o rigor científico e a crítica, que tornaram esta revisão mais enriquecedora.

Aos meus pais e irmãs, agradeço o apoio incondicional, o encorajamento e a eterna disponibilidade e ajuda nos momentos mais difíceis da caminhada que foi este trabalho.

Por fim, mas não menos importante, agradeço às minhas amigas, Marta, Catarina, Catarina e Filipa o apoio emocional e a preocupação ao longo destes meses.

Bibliografia

1. Kantar, A., & Seminara, M. (2019). Why chronic cough in children is different. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 56, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.03.001>
2. Kantar, A. (2017). Phenotypic presentation of chronic cough in children. *Journal of Thoracic Disease*, 9(4), 907–913. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.53>
3. Gilchrist, F. J. (2018). An approach to the child with a wet cough. *Paediatric Respiratory Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002>
4. Mazzone, S. B., & Farrell, M. J. (2019). Heterogeneity of cough neurobiology: Clinical implications. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 55(January), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.02.002>
5. O’Grady, K. A. F., Drescher, B. J., Goyal, V., Phillips, N., Acworth, J., Marchant, J. M., & Chang, A. B. (2017). Chronic cough postacute respiratory illness in children: A cohort study. *Archives of Disease in Childhood*, 102(11), 1044–1048. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312848>
6. Di Filippo P., Scaparrotta A., Petrosino M. I., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., & Mohn A. (2018). An underestimated cause of chronic cough: The protracted bacterial bronchitis. *Ann Thorac Med*, 13(1), 7-13. doi: 10.4103/atm.ATM_12_17
7. Michaudet, C., & Malaty, J. (2017). Chronic Cough: Evaluation and Management. *American Family Physician*, 96(9), 575-580.
8. Ilarslan, N. E. C., Gunay, F., Haskologlu, Z. S., Bal, S. K., Tezcaner, Z. C., Kirsaclioglu, C. T., ... Cobanoglu, N. (2018). Evaluation of children with chronic cough including obstructive sleep apnea: a single-center experience. *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3276-x>
9. Marchant, J. M., Morris, P. S., Gaffney, J., & Chang, A. B. (2018). Antibiotics for prolonged wet cough in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004822.pub2>

10. Korppi, M. (2019). Review shows paediatric protracted bacterial bronchitis needs an accurate diagnosis and strictly targeted extended antibiotics. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 108(5), 823–827. <https://doi.org/10.1111/apa.14705>
11. Oymar, K., Mikalsen, I. B., & Crowley, S. (2017). Protracted bacterial bronchitis in children. *Tidsskr Nor Laegeforen*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0843>.
12. Chang, A. B., Oppenheimer, J. J., Weinberger, M. M., Rubin, B. K., Grant, C. C., Weir, K., & Irwin, R. S. (2017). Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 151(4), 884–890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>
13. Das, S., & Sockrider, M. (2018). Protracted Bacterial Bronchitis (PBB) in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(6), P11–P12. <https://doi.org/10.1164/rccm.1986p11>
14. Wurzel, D. F., Marchant, J. M., Yerkovich, S. T., Upham, J. W., Petsky, H. L., Smith-Vaughan, H., ... Chang, A. B. (2016). Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. *Chest*, 150(5), 1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.030>
15. Kantar, A., Chang, A. B., Shields, M. D., Marchant, J. M., Grimwood, K., Grigg, J., ... Everard, M. L. (2017). ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *The European Respiratory Journal*, 50(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>
16. Gilchrist, F. J., & Carroll, W. (2017). Protracted bacterial bronchitis: a common problem with no agreed solution. *Archives of Disease in Childhood*, 102(11), 1094–1094. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312976>
17. Marsh, R. L., Smith-Vaughan, H. C., Chen, A. C. H., Marchant, J. M., Yerkovich, S. T., Gibson, P. G., ... Chang, A. B. (2019). Multiple Respiratory Microbiota Profiles Are Associated With Lower Airway Inflammation in Children With Protracted Bacterial Bronchitis. *Chest*, 155(4), 778–786. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.002>

18. Ishak, A., & Everard, M. L. (2017). Persistent and Recurrent Bacterial Bronchitis—A Paradigm Shift in Our Understanding of Chronic Respiratory Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 5(February), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>
19. Bao, Y., Li, Y., Qiu, C., Wang, W., Yang, Z., Huang, L., ... Zheng, Y. (2018). Bronchoalveolar lavage fluid microbiota dysbiosis in infants with protracted bacterial bronchitis. *Journal of Thoracic Disease*, 10(1), 168–174. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.59>
20. Benscoter, D. T. (2018). Bronchiectasis, Chronic Suppurative Lung Disease and Protracted Bacterial Bronchitis. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 48(4), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2018.03.003>
21. Hare, K. M., Leach, A. J., Smith-Vaughan, H. C., Chang, A. B., & Grimwood, K. (2017). Streptococcus pneumoniae and chronic endobronchial infections in childhood. *Pediatric Pulmonology*, 52(12), 1532–1545. <https://doi.org/10.1002/ppul.23828>
22. de Vries, J. J. V., Chang, A. B., & Marchant, J. M. (2018). Comparison of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in three types of suppurative lung disease. *Pediatric Pulmonology*, 53(4), 467–474. <https://doi.org/10.1002/ppul.23952>
23. Chen, A. C. H., Pena, O. M., Nel, H. J., Yerkovich, S. T., Chang, A. B., Baines, K. J., ... Upham, J. W. (2018). Airway cells from protracted bacterial bronchitis and bronchiectasis share similar gene expression profiles. *Pediatric Pulmonology*, 53(5), 575–582. <https://doi.org/10.1002/ppul.23984>
24. Redding, G. J., & Carter, E. R. (2017). Chronic Suppurative Lung Disease in Children: Definition and Spectrum of Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 5(February). <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00030>
25. O’Grady, K. A. F., Chang, A. B., Cripps, A., Mulholland, E. K., Smith-Vaughan, H., Wood, N., ... Grimwood, K. (2018). The clinical, immunological and microbiological impact of the 10-valent pneumococcal-Protein D conjugate vaccine in children with recurrent protracted bacterial bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis: A multi-centre, double-blind, randomised controlled trial. *Human*

Vaccines and Immunotherapeutics, 14(11), 2768–2779.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1488562>

26. Hare, K. M., Smith-Vaughan, H. C., Leach, A. J., Pizzutto, S. J., McCallum, G. B., & Chang, A. B. (2018). Reduced nontypeable *Haemophilus influenzae* lower airway infection in children with chronic endobronchial suppuration vaccinated with the 10-valent pneumococcal *H. influenzae* protein D conjugate vaccine. *Vaccine*, 36(13), 1736–1742. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.054>

27. Sacco, O., Capizzi, A. F., Silvestri, M., & Rossi, G. A. (2017). Recurrence of Protracted Bacterial Bronchitis in Children: What Can We Do? *Chest*, 151(4), 940. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.029>

Anexo I - Marcadores específicos da tosse

Marcadores Sistémicos	Marcadores Pulmonares
Malformações cardíacas	Toracalgia
Dedos em baqueta de tambor	Tosse húmida ou produtiva diária
Medicação ou droga associados a tosse crónica (inibidores da enzima conversora da angiotensina, drogas ilícitas)	Características da tosse anormal (metálica, paroxística, staccato, tosse ao nascimento)
Défice de crescimento	Hemoptise
Alterações do neurodesenvolvimento	Pneumonia recorrente
Febre	Hipóxia/ cianose
Imunodeficiência (primária ou secundária)	História de doença pulmonar prévia ou de causas predisponentes
Dificuldades na alimentação	Dispneia de esforço
História de contactos (ex.: tuberculose)	Dispneia em repouso ou taquipneia
	Deformidades da parede torácica
	Achados à auscultação (ex.: estridor, sibilos, ferveores)
	Radiografia torácica com alterações
	Provas de Função Respiratória com alterações

Adaptado a partir de:

Chang, A. B., Oppenheimer, J. J., Weinberger, M. M., Rubin, B. K., Grant, C. C., Weir, K., & Irwin, R. S. (2017). Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 151(4), 884–890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>

Anexo II – Definição de BBP

	Crítérios de Diagnóstico
BBP baseada na microbiologia	1. Tosse húmida crónica (> 4 semanas); 2. Infecção das vias aéreas inferiores (> 10 ⁴ unidades formadoras de colónia por mL no lavado broncoalveolar); 3. Resolução da tosse após duas semanas de antibioterapia.
BBP baseada na clínica	1. Tosse húmida crónica (> 4 semanas); 2. Ausência de sintomas ou sinais de outras causas de tosse húmida; 3. Resolução da tosse após duas semanas de antibioterapia.
BBP persistente	BBP baseada na microbiologia ou BBP baseada na clínica mas em que a tosse apenas resolve após 4 semanas de antibioterapia.
BBP recorrente	Episódios recorrentes de BBP (> 3 por ano).

Adaptado a partir de:

Gilchrist, F. J. (2018). An approach to the child with a wet cough. *Paediatric Respiratory Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002>

Anexo III – Diagnóstico diferencial entre BBP e asma

Bronquite Bacteriana Prolongada	Asma
Tosse húmida crónica	Tosse seca
Tosse piora tipicamente com mudança postural	Tosse geralmente noturna
Criança tosse tanto que aparenta estar ofegante	Dispneia não relacionada com tosse
Farfalheira (som não musical produzido pelas secreções presentes nas grandes vias aéreas e que pode ser sentido no tórax)	Pieira
Melhoria clínica com antibioterapia	Melhoria clínica com corticoides

Adaptado a partir de:

Di Filippo P., Scaparrotta A., Petrosino M. I., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., & Mohn A. (2018). An underestimated cause of chronic cough: The protracted bacterial bronchitis. *Ann Thorac Med*, 13(1), 7-13. doi: 10.4103/atm.ATM_12_17