

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Betina Charvet Machado

Fatores Prognósticos em Adultos com Bronquiectasias Não Fibrocísticas

Porto Alegre, 2017

Betina Charvet Machado

Fatores Prognósticos em Adultos com Bronquiectasias Não Fibrocísticas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Porto Alegre, 2017

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha mãe, Bernadette Charvet Machado,
por todo o apoio financeiro e emocional durante essa árdua
caminhada, pelo amor e pelo exemplo de perseverança
e de vida.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe que sempre me incentivou e cujo apoio financeiro, amor e carinho permitiram que eu pudesse realizar minha formação profissional longe de casa...

Às minha irmãs Carolina e Leticia pelo carinho e apoio...

À minha querida amiga e parceira de todas as horas Giovana Garziera pelo ombro amigo, pela paciência de ouvir minhas reclamações e por todos os momentos compartilhados e que guardarei com carinho no coração e na memória...

Ao meu professor, preceptor e orientador Paulo de Tarso Roth Dalcin, por ter me incentivado a trilhar este caminho, por ter dividido comigo seu conhecimento e auxiliado a minha formação médica, pela paciência e pelos puxões de orelha nas horas necessárias...

Aos professores e médicos contratados do Serviço de Pneumologia do HCPA pelo conhecimento e experiência comigo divididos...

Aos meus amigos pelo apoio, incentivo e por todos os momentos felizes compartilhados ...

Aos funcionários do Serviço de Pneumologia do HCPA...

MUITO OBRIGADO!!!!

Desafio

*A vida bloqueada
instiga o teimoso viajante
a abrir nova estrada.*

Helena Kolodiy

RESUMO

Introdução: As bronquiectasias não-fibrocísticas são uma doença supurativa crônica caracterizada pela dilatação anormal e irreversível de um ou mais brônquios e são a via final de uma grande variedade de doenças, embora possam não ter uma causa identificável. Elas levam ao comprometimento da função pulmonar, colonização bacteriana crônica das vias aéreas, infecções respiratórias de repetição, redução da tolerância ao exercício e piora na qualidade de vida, entre outras coisas. Existem poucos estudos na literatura que abordam os fatores relacionados ao prognóstico desses pacientes. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é avaliar a taxa de mortalidade e os fatores relacionados à morbidade e à mortalidade de uma coorte de pacientes com bronquiectasias não-fibrocísticas durante um seguimento de 6 a 8 anos e testar a habilidade dos escores *Bronchiectasis Severity Index* (BSI) e FACED de prever a mortalidade dos pacientes na nossa coorte. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo de uma coorte de 70 pacientes com bronquiectasias não-fibrocísticas que foram originalmente recrutados de Maio de 2008 a Agosto de 2010. O estudo original forneceu os dados necessários para a classificação de gravidade da doença segundo os escores BSI e FACED e todos os dados usados para esse propósito foram coletados na avaliação inicial. Após o cálculo dos escores, os pacientes foram separados em diferentes grupos de acordo com a gravidade da doença. Nós também avaliamos os prontuários de todos os pacientes para determinar o número de hospitalizações por exacerbações após a avaliação inicial, o desfecho a longo prazo para cada paciente e a causa do desfecho quando apropriado. Os desfechos foram definidos como favoráveis e desfavoráveis (sobreviventes submetidos a transplante pulmonar e óbito por todas as causas) e foram determinados até 1º de março de 2016. **Resultados:** Dos 70 pacientes, 27 (38,57%) haviam morrido e 1 (1,43%) sido submetido ao transplante

pulmonar. Análise de sobrevivência demonstrou que o tempo médio para a ocorrência dos desfechos desfavoráveis foi de $74,67 \pm 4,00$ meses (IC 66,82 – 82,52). A principal causa de óbito foi a exacerbação infecciosa aguda das bronquiectasias (60,7% dos óbitos). Na nossa coorte, o modelo de risco proporcional de Cox identificou a idade ($p=0,035$; HR 1,04; IC 1,01 – 1,08), o VEF₁ % do previsto ($p=0,045$; HR 0,97; IC 0,93 – 0,99) e a Pe_{max} ($p=0,016$; HR 0,97; IC 0,94 – 0,99) como preditores independentes de desfechos desfavoráveis. A maior parte dos pacientes (44,3%) foi classificada como tendo doença grave pelo escore BSI e 97,2% como tendo doença leve ou moderada (48,6% cada) pelo escore FACED. De maneira geral, o escore FACED foi um melhor preditor de desfechos desfavoráveis na nossa população de pacientes (log-rank test, FACED $p = 0,001$ e BSI $p = 0,286$). A análise da curva ROC demonstrou que ambos os escores foram similares na predição de desfechos desfavoráveis (área sob a curva BSI 0,65; FACED 0,66), mas nenhum deles foi um bom preditor para essa população específica de pacientes.

Conclusão: Os pacientes da nossa coorte apresentaram maior comprometimento da função pulmonar e uma taxa de mortalidade mais alta do que o previamente reportado na literatura. A principal causa de óbito foi a exacerbação infecciosa aguda da doença. A idade mais avançada, o VEF₁ % do previsto e uma Pe_{max} mais baixa foram os fatores independentemente associados aos desfechos desfavoráveis. Os escores FACED e BSI não foram bons preditores de mortalidade para este grupo de pacientes, contrastando com os dados disponíveis na literatura até o momento, portanto outros estudos incluindo um maior número de pacientes são necessários para validar o uso deles na nossa população.

Palavras-chave: bronquiectasias não fibrocísticas, mortalidade, prognóstico, sobrevida.

ABSTRACT

Background: Non-cystic fibrosis bronchiectasis is a chronic suppurative disease characterized by an abnormal and irreversible dilation of one or more bronchi. It is the final pathway of a large number of diseases, although it can be present without an identifiable cause. It leads to impaired lung function, chronic bacterial colonization, recurrent respiratory tract infections, reduced exercise tolerance and poor quality of life, among other things. There are few studies about prognostic factors in these patients. **Objectives:** The goal of this study is to assess the mortality rates and the factors related to the morbidity and mortality on a cohort of patients with non cystic fibrosis bronchiectasis during a 6 to 8-year follow-up and to test the ability of the *Bronchiectasis Severity Index* (BSI) and FACED scores in predicting mortality in our cohort. **Materials and methods:** This was a prospective cohort analysis of 70 patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis who were originally recruited from May 2008 to August 2010. The original study records provided the necessary data for the determination of the disease severity scores (BSI and FACED) and all the data used for that purpose were collected at baseline. After the calculation of the scores, patients were separated into different groups according to disease severity. We also reviewed the records of all patients to determine the number of hospitalizations for exacerbations after baseline, the long-term outcome for each patient and the cause of the outcome when appropriate. Outcomes were defined as favorable and unfavorable (survivors who underwent lung transplantation and death from all causes) and were determined as of March 1st, 2016. **Results:** Out of 70 patients, 27 (38.57%) had died and 1 (1.43%) had undergone lung transplantation by the end of the study. Survival analysis demonstrated that the mean time for the occurrence of an unfavorable outcome was 74.67 ± 4.00 months (CI 66.82 – 82.52). The main

cause of death among non-survivors was an acute infectious exacerbation of bronchiectasis (60.7% of the deceased). In our cohort, the multivariate Cox proportional hazard model analysis identified age ($p=0.035$; HR 1.04; CI 1.01 – 1.08), FEV₁ % of predicted ($p=0.045$; HR 0.97; CI 0.93 – 0.99) and MEP ($p=0.016$; HR 0.97; CI 0.94 – 0.99) as independent predictors of unfavorable outcomes. Most patients (44.3%) were classified as having severe disease when BSI was used and 97.2% as having a mild or moderate disease (48.6% each) when FACED was used. Overall the FACED score was better at predicting unfavorable outcomes in our population of patients (log-rank test, FACED $p = 0.001$ and BSI $p = 0.286$). AUC from the ROC analysis shows us that both scores are similar in predicting poor outcomes in our cohort (BSI 0.65; FACED 0.66), but they weren't good predictors for this specific population. **Conclusion:** Patients in our cohort had worst lung function and a higher mortality rate than previously reported and the main cause of death among them was an acute infectious exacerbation of bronchiectasis. Older age, lower FEV₁ % of predicted and lower MEP were independently linked to the occurrence of poor outcomes. FACED and BSI scores were not accurate in predicting mortality in our cohort, contradicting the available data at the moment, so other studies including a greater number of subjects are needed to validate their use in our population.

Keywords: non-cystic fibrosis bronchiectasis, survival, prognosis, mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Bronquiectasias.	17
Figura 2 – Representação esquemática dos tipos de bronquiectasias.	18
Figura 3 – Representação esquemática do modelo do ciclo vicioso de Cole.	20
Figura 4 – Rx de tórax de paciente com bronquiectasia unilateral.	27
Figura 5 – Bronquiectasias varicosas.....	28
Figura 6 – Alterações na TCAR de pacientes com bronquiectasias.	29
Figura 7 – Bronquiectasias císticas.	30
Figura 8 – Impactação de secreção em paciente com bronquiectasias.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Causas de Bronquiectasias.	23
Tabela 2 – Avaliação Diagnóstica de Pacientes com Bronquiectasias.	32
Tabela 3 – Escore BSI	37
Tabela 4 – Escore FACED	39
Tabela 5 – Classificação Espirométrica da Gravidade dos Distúrbios Ventilatórios	42

LISTA DE ABREVIATURAS

BNFC	Bronquiectasia não fibrocísticas
EN	Elastase neutrofílica
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
IV	Intravenosa
Rx	Raio x
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
VHS	Velocidade de hemossedimentação
PCR	Proteína C reativa
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> – proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística
FAN	Fator anti-núcleo
FR	Fator reumatoide
Anti-CCP	Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cítrico
ANCA	Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
BSI	<i>Bronchiectasis Severity Index</i>
FACED	Acrônimo formado pelas iniciais de <i>FEV₁ % of predicted, Age, Chronic colonization by Pseudomonas aeruginosa, Extension of bronchiectasis and Dyspnea modified Medical Research Council score.</i>
IMC	Índice de massa corporal

MRC	Índice de dispneia do <i>Medical Research Council</i>
mMRC	Índice de dispneia modificado do <i>Medical Research Council</i>
D_{co}	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos
CVF	Capacidade vital forçada
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
DVC	Distúrbio ventilatório combinado
DVI	Distúrbio ventilatório inespecífico
LI	Limite inferior da normalidade
K_{co}	Coeficiente de transferência
CRF	Capacidade residual funcional
VR	Volume residual
P_i_{max}	Pressão inspiratória máxima
P_e_{max}	Pressão expiratória máxima
SGRQ	Questionário de Saint George na Doença Respiratória
SF-36	<i>Medical Outcomes Study: 36-Item Short-Form Health Survey</i> , sem tradução para o português.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1. BRONQUIECTASIA	15
1.1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS E DEFINIÇÃO	15
1.1.2. CLASSIFICAÇÃO	17
1.1.3. EPIDEMIOLOGIA	19
1.1.4. FISIOPATOLGIA	19
1.1.5. ETIOLOGIA	22
1.1.6. SINAIS E SINTOMAS	25
1.1.7. ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS	26
1.1.8. DIAGNÓSTICO	31
1.1.9. TRATAMENTO	33
1.1.10. PROGNÓSTICO	34
1.1.10.1. ESCORES PROGNÓSTICOS	36
1.2. TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR	40
1.2.1. ESPIROMETRIA	41
1.2.2. CAPACIDADE DE DIFUSÃO DO MONÓXIDO DE CARBONO	45
1.2.3. VOLUMES PULMONARES	46
1.2.4. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS	47
1.2.5. PRESSÕES RESPIRATÓRIAS MÁXIMAS	48
1.3. QUALIDADE DE VIDA	50
2. JUSTIFICATIVA	52
3. OBJETIVOS	53
3.1. OBJETIVOS GERAIS	53
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
5. ARTIGO	62
6. CONCLUSÕES	93
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	95
8. APÊNDICES E ANEXOS	96

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1. BRONQUIECTASIA

1.1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS E DEFINIÇÃO

No início do século XIX, Laënnec descreve em seu livro “*A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation*” uma alteração anatômica presente em pacientes com expectoração purulenta crônica que até então havia sido ignorada por anatomistas e clínicos. Ele observou que essa alteração podia se apresentar de diferentes maneiras:¹

- brônquios cujos diâmetros tinham o “tamanho de canetas de pena de ganso ou de corvo e até mesmo de um dedo”;
- brônquios que recuperavam seu diâmetro normal distalmente à área acometida, mas que mais comumente terminavam em um “fundo de saco irregular para dentro do qual vários ramos de tamanho normal se abrem”;
- brônquios dilatados que “perdem seu formato natural e se apresentam sob a forma de uma cavidade capaz de conter em seu interior uma semente de cânhamo, um caroço de cereja, uma amêndoa e até mesmo uma noz”.

Laënnec também demonstrou que a doença podia ser localizada ou difusa e que a presença de secreção dentro desses brônquios era uma das características da doença, sendo que essa secreção podia variar de um aspecto mucoide até um francamente purulento, muitas vezes “num volume tão grande que simula o rompimento de uma vômica”.¹ Ele também observou que no exame físico dos pacientes com bronquiectasias podiam estar presentes macicez à percussão no

caso de acometimento pulmonar extenso (a qual se deveria à compressão do parênquima pulmonar adjacente pelas bronquiectasias), a pectoriloquia, o sopro tubário e a crepitação grossa.¹ Esta é a primeira descrição realizada na literatura de pacientes com bronquiectasias.

O advento da broncografia nos anos 20 permitiu que nos anos 50 Reid estabelecesse a ligação entre os achados broncográficos e as alterações anatômicas encontradas em cadáveres submetidos à necropsia.² Para isso, ela comparou os achados broncográficos com as alterações anatômicas macro e microscópicas encontradas nas peças de lobectomia de 45 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das bronquiectasias. Dentre seus principais achados destaca-se a redução no número de ramificações da árvore brônquica nas bronquiectasias em todas as modalidades estudadas. Além disso, esse estudo consolidou e unificou a terminologia utilizada para a classificação dos tipos de bronquiectasias, a qual é discutida com mais detalhes na próxima seção.² A partir destes achados, temos a definição do termo bronquiectasia como sendo uma dilatação anormal e irreversível dos brônquios, causada pela destruição dos componentes elástico e muscular de suas paredes.³ A figura 1 demonstra um pulmão normal e um pulmão com bronquiectasias.

Assim, a bronquiectasia é uma doença supurativa crônica caracterizada pela dilatação anormal e irreversível de um ou mais brônquios resultando em inflamação crônica das vias aéreas inferiores.³⁻⁷

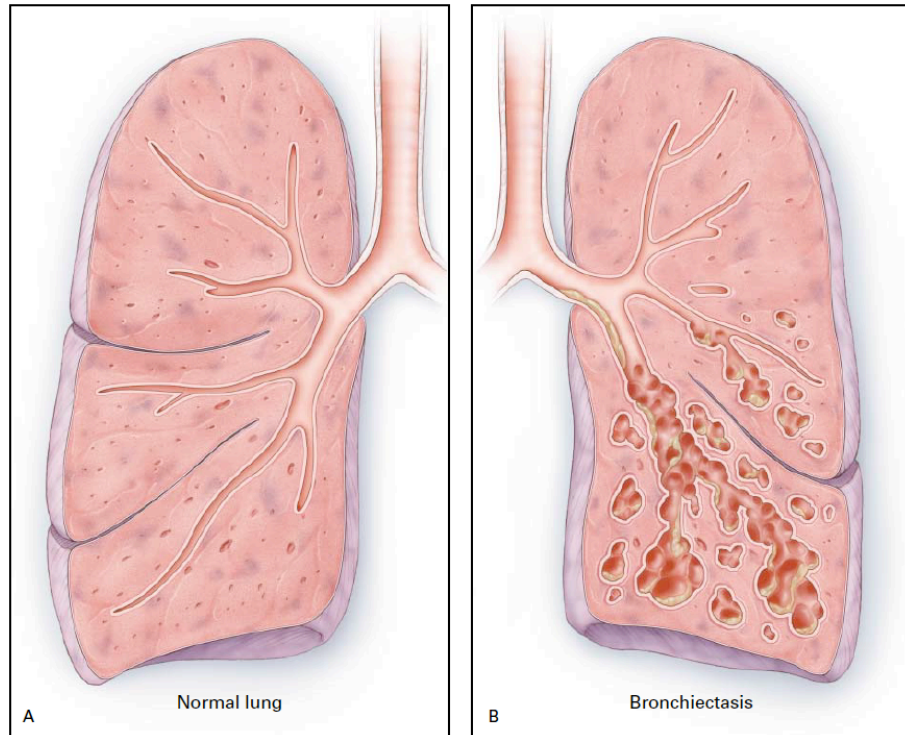


Figura 1 – Bronquiectasias. A. Pulmão normal. B. Pulmão com bronquiectasias. Fonte: Reproduzido do N Engl J Med. 2002;346:1383-1393.⁵

1.1.2. CLASSIFICAÇÃO

Nos anos 50, Reid² classificou as bronquiectasias em três categorias, de acordo seus achados broncográficos e patológicos:^{2, 5}

- Cilíndricas ou tubulares, nas quais se vê apenas os brônquios alargados;
- Varicosas, nas quais estão presentes áreas de constrição focal ao longo de bronquiectasias cilíndricas, dando a elas a aparência de veias varicosas;
- Císticas ou saculares, nas quais há uma dilatação progressiva das vias aéreas, terminando em grandes cistos.

Na figura 2 observa-se a representação gráfica dos tipos de bronquiectasias.

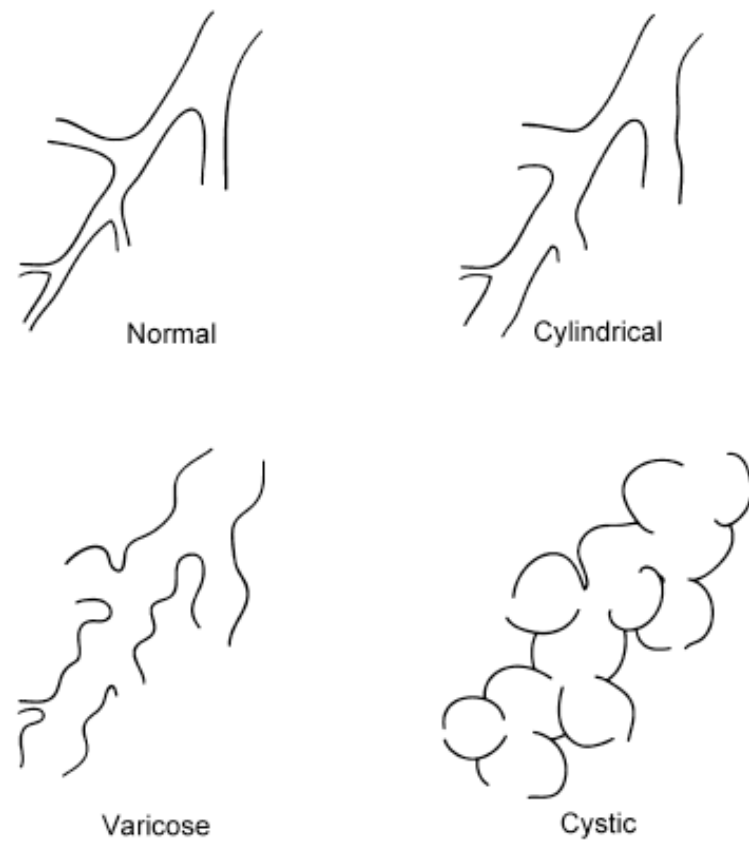


Figura 2 – Representação esquemática dos tipos de bronquiectasias. Em cima à esquerda está representado um brônquio normal; em cima à direita uma bronquiectasia cilíndrica; embaixo à esquerda uma bronquiectasia varicosa e embaixo à direita uma bronquiectasia cística. Fonte: Reproduzido do Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012;13:619-625.⁸

De acordo com a sua localização elas também podem ser classificadas em focais, quando estão restritas a um único lobo ou segmento pulmonar ou difusas, quando acometem uma porção significativa de ambos os pulmões.⁵

1.1.3. EPIDEMIOLOGIA

A incidência das bronquiectasias não fibrocísticas (BNFC) varia significativamente entre diferentes populações, 3,9/100.000 habitantes por ano na Finlândia a 52/100.000 habitantes por ano nos Estados Unidos.⁶ Acredita-se que a incidência delas está diminuindo, especialmente nos países desenvolvidos, provavelmente porque melhores condições econômicas resultam em maior acesso da população a recursos de saúde como vacinação e antibioticoterapia efetiva, o que por sua vez leva a uma redução das BNFC de origem pós-infecciosa.^{3, 6}

A real prevalência das BNFC não é conhecida³⁻⁵, mas sabe-se que esta aumenta com a idade^{4, 9}. Em um estudo publicado em 2005, *Weycker et al.* encontraram uma prevalência de 4,2/100.000 habitantes na faixa etária dos 18 aos 34 anos e de 271,8/100.000 habitantes na faixa etária ≥ 75 anos, bem como uma prevalência de 1,5 a 2,1 vezes maior entre as mulheres em todas as faixas etárias.¹⁰ Na China estima-se que cerca de 1,2% da população acima de 40 anos tenha bronquiectasias, porém acredita-se que a real prevalência da doença no país seja muito maior, visto que este dado refere-se apenas àquelas pessoas que têm um diagnóstico formal da doença.¹¹ No Brasil, dados de um estudo de 2003 demonstraram que em 0,4% dos internamentos de 1978 a 2001 o diagnóstico principal foi de bronquiectasias.¹²

1.1.4. FISIOPATOLOGIA

Nas BNFC, as vias aéreas têm sua estrutura permanentemente modificadas e dilatadas, resultando em alteração de seus mecanismos intrínsecos de defesa,

incluindo a atividade mucociliar, a colonização crônica por uma grande variedade de bactérias e a atividade inflamatória persistente.¹³⁻¹⁵

O modelo do ciclo vicioso de Cole (figura 3) é o modelo mais aceito para se explicar a formação das BNFC. Nele, após uma injúria tecidual, que pode variar conforme a causa da doença, ocorre uma reação inflamatória de grande monta, responsável pelo dano estrutural inicial. Este, por sua vez, leva a retenção de secreção, favorecendo a colonização bacteriana do trato respiratório inferior. Uma resposta imunológica inadequada não consegue eliminar esses microrganismos e termina por causar mais dano estrutural às vias aéreas. Esse ciclo se repete indefinidamente, levando à progressão da doença.^{3, 4, 7, 14, 16}

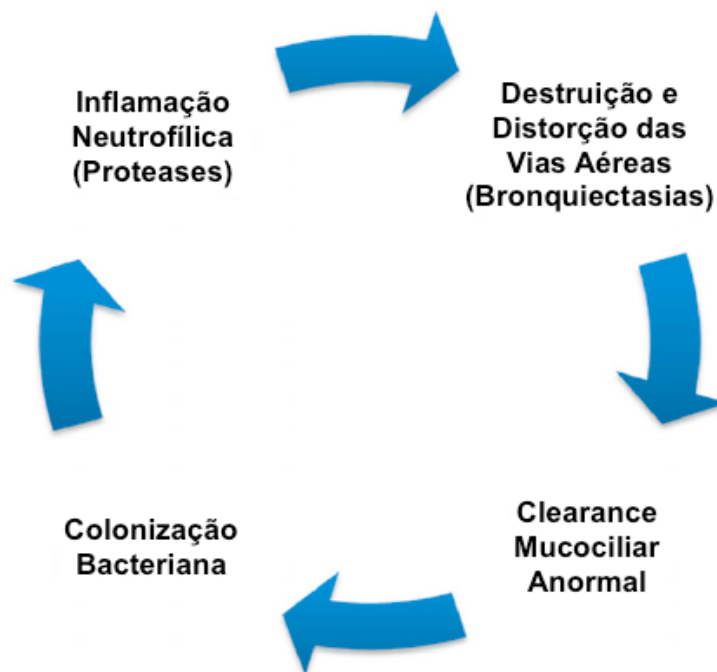


Figura 3 – Representação esquemática do modelo do ciclo vicioso de Cole.

Fonte: Reproduzido e adaptado de Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:647-656.⁷

Histologicamente, há um infiltrado inflamatório transmural com predomínio de neutrófilos e linfócitos T, o que provoca um espessamento da parede brônquica.^{5,}

^{8, 16} Os neutrófilos presentes em grande quantidade nas vias aéreas dos pacientes com bronquiectasias liberam, entre outros mediadores inflamatórios, a elastase neutrofílica (EN). A liberação desse mediador provoca dano tecidual na mucosa brônquica (destruição da elastina, do colágeno da membrana basal e das proteoglicanas), reduzindo os batimentos ciliares, tanto devido à perda dos cílios quanto à alteração de sua estrutura, levando à alteração do mecanismo de clearance mucociliar. Além disso, a liberação da EN nas vias aéreas provoca uma hiperplasia das glândulas mucosas, resultando em um aumento na produção de secreção. Em conjunto, estes mecanismos favorecem a retenção desta secreção nas vias aéreas e, por sua vez, a colonização bacteriana e o recrutamento de maior número de neutrófilos, perpetuando o ciclo e aumentando o dano à via aérea. ^{3, 5, 8, 14, 16} Além disso, há evidência de que além de seus efeitos diretos na mucosa brônquica, a EN inibe os mecanismos normais de defesa anti-protease tais como a alfa₁-antitripsina, bem como compromete a atividade fagocítica dos neutrófilos através de múltiplos mecanismos.¹⁴ Além de ser rico em neutrófilos e por consequência em EN, o escarro desses pacientes contém um número aumentado de linfócitos T, interleucina-8, fator de necrose tumoral alfa e prostanóides, mas o papel destes na patogênese da doença não está tão bem definido.^{5, 14, 16}

Em estágios mais avançados da doença, toda essa inflamação transmural acompanha-se de microabscessos nas vias aéreas, que tornam-se preenchidas por material necrótico e patógenos variados podendo haver extensão do processo inflamatório para o parênquima pulmonar adjacente, mimetizando uma pneumonia.^{5,}

1.1.5. ETIOLOGIA

As bronquiectasias se constituem em uma via final comum de uma variedade de doenças respiratórias e de doenças sistêmicas.^{4, 17} Atualmente, as infecções ainda são a principal causa de bronquiectasias nos países em desenvolvimento, enquanto nos países desenvolvidos, a maior parte delas é atribuída a doenças genéticas como a fibrose cística¹⁸. Nesses países, a instituição da vacinação na infância, as melhorias nas condições de saneamento básico e a ampla disponibilidade das terapias antimicrobianas estão entre os principais fatores que contribuíram para o declínio das doenças infecciosas como causa de BNFC.^{17, 18}

As BNFC são uma doença bastante heterogênea quando se leva em consideração suas causas, as características demográficas dos pacientes e a gravidade da doença.¹⁹ Elas estão associadas a uma grande variedade de doenças infecciosas, autoimunes, alérgicas, imunológicas, genéticas e adquiridas, embora não se saiba o motivo de algumas pessoas com essas doenças desenvolverem BNFC e outras não.^{3-7, 14}

A identificação da etiologia das bronquiectasias é importante, pois pode influenciar no prognóstico a longo prazo e na terapêutica atual ou futura desses pacientes, resultando em alterações no manejo da doença, com a instituição de tratamentos específicos para determinadas doenças, como por exemplo a reposição de imunoglobulinas em pacientes com imunodeficiência comum variável.^{4, 9, 17, 19, 20} Embora seja importante que se tente identificar a causa, a literatura sugere que só em cerca de 50% dos casos se consegue determiná-la.^{17, 19, 20} Em estudo publicado em 2000, *Pasteur et.al* não identificaram causa específica em 53% dos participantes, mas a causa identificada em 15% dos pacientes teve implicação direta no

prognóstico e no tratamento da doença.¹⁷ Achado semelhante ocorreu no estudo de *Ellis et al.*: 55% dos pacientes com bronquiectasias idiopáticas e 14% cujo tratamento e prognóstico da doença sofreu alterações.²¹

A tabela 1, apresentada abaixo, discrimina as principais causas de bronquiectasias.^{3-7, 18, 19}

Tabela 1 – Causas de Bronquiectasias

Idiopática

Pós-infecciosa

Infecções bacterianas (*Bordetella pertussis*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Haemophilus influenzae*)

Tuberculose

Micobactérias não-tuberculose

Aspergilose broncopulmonar alérgica (*Aspergillus sp*)

Infecções virais (adenovírus 3, 7 e 21, sarampo, influenza, HIV)

Doenças congênitas

Fibrose cística

Discinesia ciliar primária

Síndrome de Marfan

Síndrome de Young

Traqueobroncomegalia (Síndrome de Mounier-Kuhn)

Formação deficiente de cartilagens (Síndrome de Williams-Campbell)

Sequestro pulmonar

Imunodeficiências

Primárias

Imunodeficiência comum variável

Agamaglobulinemia ligada ao X

Deficiência seletiva de IgA

Deficiência seletiva de IgE ou de suas subclasses

Hipogamaglobulinemia

Síndrome de hiper IgE

Secundárias

Malignidades (leucemia linfocítica crônica, linfoma)

Quimioterapia

Imunomodulação pós transplante de medula óssea

HIV

Sequelas de inalação de produtos tóxicos, aspiração ou obstrução brônquica

Gases tóxicos (ex: cloro, amônia)

Overdose (ex: heroína IV)

Corpo estranho

Compressão extrínseca (neoplasia, linfonodomegalia)

Conteúdo gástrico

Doenças autoimunes

Artrite reumatoide

Lúpus eritematoso sistêmico

Síndrome de Sjögren

Policondrite recidivante

Doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa e doença de Crohn)

Outras causas

Síndrome da unha amarela

Deficiência de α_1 -antitripsina

Intoxicação por mercúrio

Fibrose (alveolite fibrosante, sarcoidose, sequela de radioterapia)

Em um estudo europeu publicado em 2015, a principal causa identificada de bronquiectasias foi a pós-infecciosa (20%), seguida pela doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (15%) e pelas doenças do tecido conjuntivo (10%), mas na grande maioria dos pacientes incluídos, não foi identificada nenhuma causa específica (40%).²² Achado semelhante foi identificado em estudo inglês realizado entre 1995 e 1997: 53% idiopáticas e 29% pós-infecciosas.¹⁷

1.1.6. SINAIS E SINTOMAS

Pacientes portadores de formas mais brandas da doença podem ser assintomáticos, exceto em vigência de exacerbações.^{3, 6} A maioria dos pacientes, no entanto, têm tosse persistente (> 90%⁴) e produção crônica de escarro (75-100%⁴). Outros sintomas que podem estar presentes são escarro com estrias de sangue ou hemoptise, dispneia e dor pleurítica (consequência da distensão das vias aéreas periféricas ou pneumonite adjacente à pleura visceral).³⁻⁵

No exame físico, podem estar presentes crepitações (70%⁵), principalmente expiratórias e em bases pulmonares, sibilância (34%⁵), roncos (44%⁵),

baqueteamento digital (3%⁵), sinais de hipertensão pulmonar e de insuficiência cardíaca direita.^{3-6, 19}

As exacerbações infecciosas podem ser difíceis de identificar, porém o aumento da quantidade de escarro e alterações nas suas características basais, aumento da tosse, sibilância, piora da dispneia, febre acima de 38°C, hemoptise e piora da função pulmonar são critérios usados para sua definição.^{6, 7}

Em estudo realizado em Porto Alegre com 170 pacientes, *Moreira et al.* identificaram que os achados clínicos mais frequentes em pacientes com bronquiectasias foram tosse (100%), expectoração (96%), estertores (66%), hemoptise (41,2%) e pneumonias de repetição (39,4%).¹² Outro estudo brasileiro identificou a tosse produtiva (59,7%), as pneumonias de repetição (55,2%) e a hemoptise de pequena monta (52,2%) como os sintomas mais prevalentes.²³

Aliberti et al., em estudo publicado em 2015, encontrou que 79% dos pacientes tinham tosse, 65% expectoração e 18% hemoptise. Neste estudo, os sintomas foram uma das variáveis utilizadas para desenvolver uma classificação em fenótipos, além de sugerir que existem diferenças significativas em termos de qualidade de vida e de desfechos a longo prazo entre cada um dos grupos.²⁴

1.1.7. ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS

O raio x (Rx) de tórax e a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax são os exames de imagem mais usados e mais importantes para o diagnóstico das bronquiectasias.⁴

O Rx de tórax (figura 4) é em geral o primeiro exame de imagem realizado para a avaliação de paciente com suspeita de bronquiectasias, em que pese a sua

baixa sensibilidade e a baixa concordância interobservador.⁴ As principais alterações sugestivas de bronquiectasias no Rx são o agrupamento dos brônquios dando a eles o aspecto de cacho de uvas, a perda da definição do feixe broncovascular, especialmente nas bases, a oligoemia e, na doença mais avançada, faveolamento, presença de níveis hidroaéreos e nódulos e/ou imagens tubulares, as quais representam a impactação mucoide, podendo dar ao brônquio a aparência de “dedo de luva”.^{8, 25} Também podem estar presentes pneumonite focal, opacidades irregulares, atelectasias laminares e espessamento de paredes brônquicas. Embora os achados no Rx sejam inespecíficos, raramente ele será normal nos pacientes com bronquiectasias.^{4, 5}

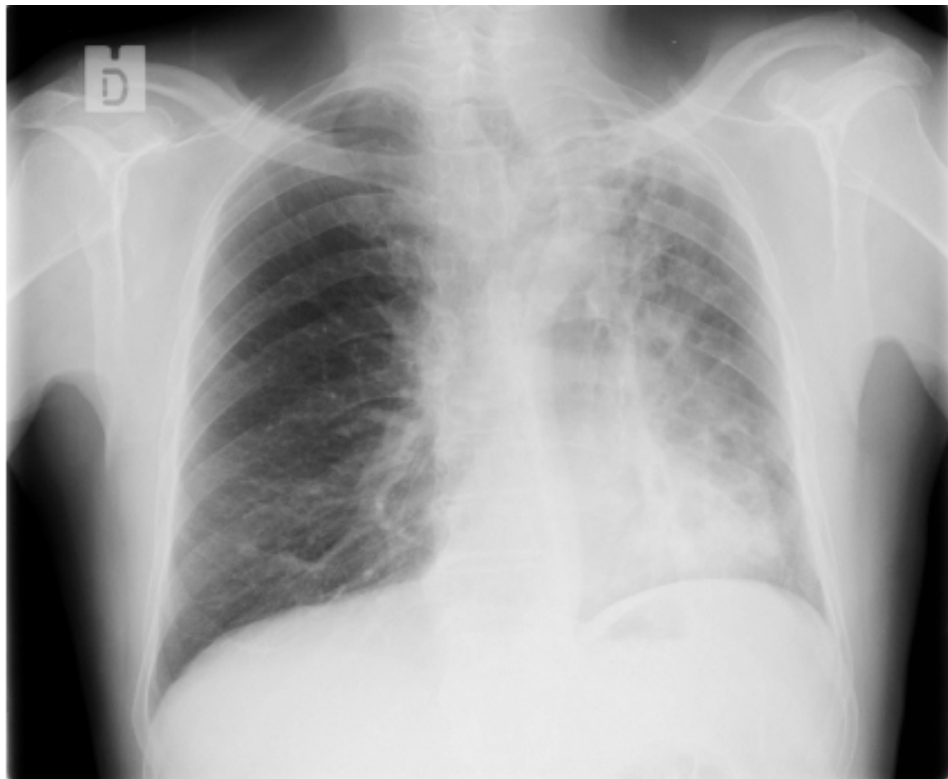


Figura 4 – Rx de tórax de paciente com bronquiectasia unilateral. Visualiza-se bronquiectasia cística marcadamente no pulmão esquerdo, agrupamento brônquico, perda da definição do feixe broncovascular e oligoemia. Fonte: Reproduzido e adaptado de *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;13:619-625.⁸

A TCAR é o principal exame para o diagnóstico das bronquiectasias. Anormalidades específicas incluem dilatação da luz brônquica que atinge diâmetro 1,5 vezes maior que o diâmetro do vaso adjacente (sinal do anel de sinete), não redução do calibre da via aérea em direção à periferia pulmonar ou brônquio visível a 1 cm da superfície pleural, constrictões ao longo da via aérea e cistos na porção distal dos brônquios. Achados inespecíficos incluem consolidações ou infiltrados pulmonares com dilatação das vias aéreas, espessamento de paredes brônquicas, impactação de secreção, atenuação em mosaico e presença de dilatação das artérias brônquicas e/ou neovascularização.^{4, 5, 8, 19, 26} As figuras 5, 6, 7 e 8 ilustram algumas das alterações que podem estar presentes na TCAR desses pacientes.

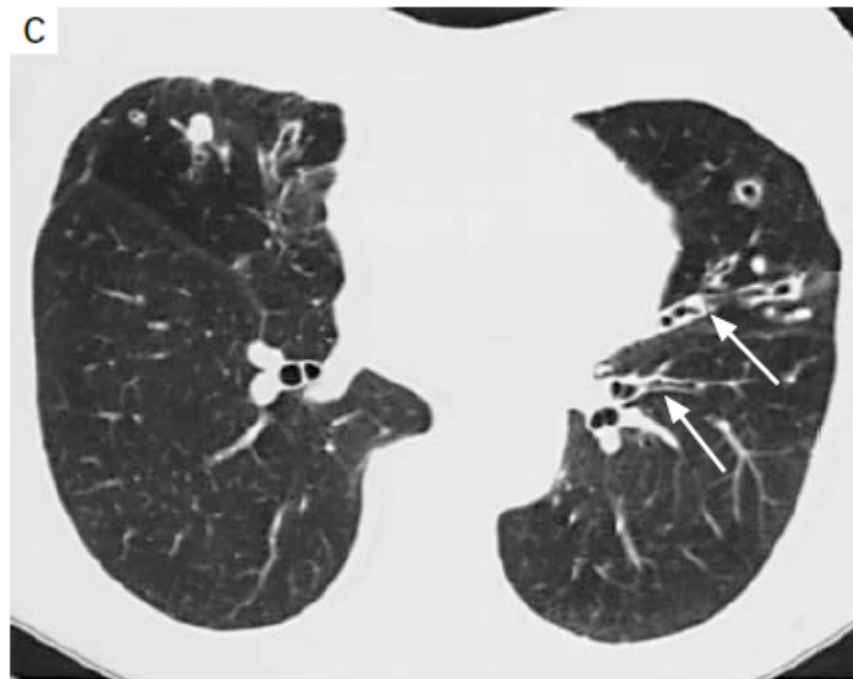


Figura 5 – Bronquiectasias varicosas. A foto mostra brônquios dilatados e com constrictões focais ao longo de sua extensão (flechas), característicos das bronquiectasias varicosas. Fonte: Reproduzido e adaptado de N Engl J Med. 2002;346:1383-1393.⁵

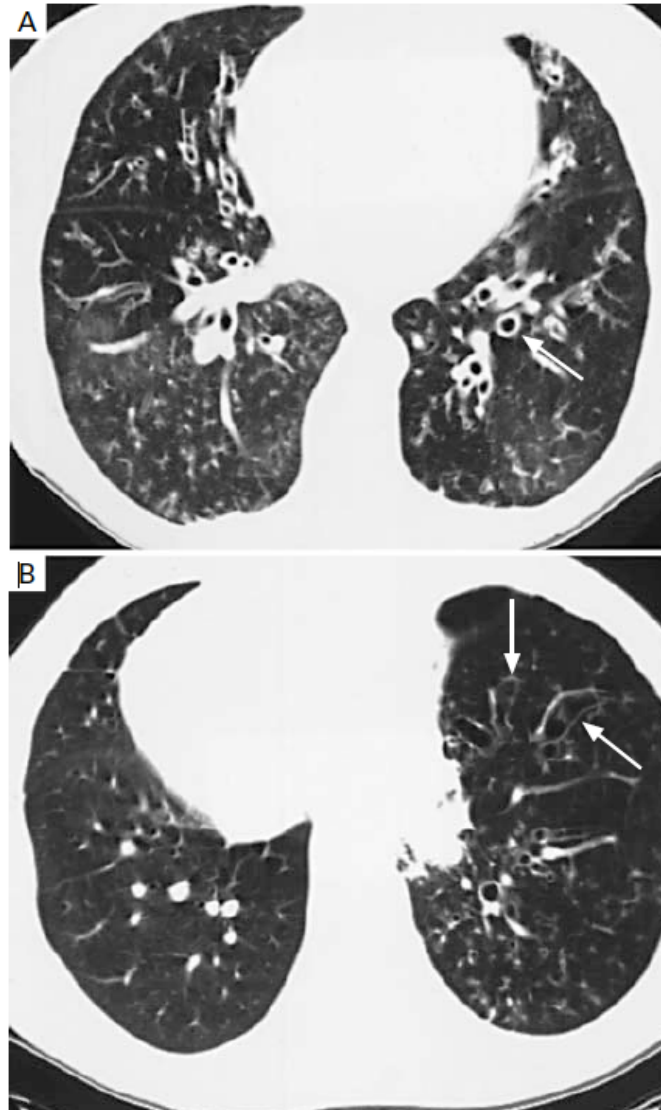


Figura 6 – Alterações na TCAR de pacientes com bronquiectasias. O painel A demonstra brônquio dilatado e de parede espessada (flecha). O painel B apresenta brônquio cujo calibre não se reduz em direção à periferia do pulmão (flecha). Em ambos os casos trata-se de bronquiectasias cilíndricas. Fonte: Reproduzido e adaptado de N Engl J Med. 2002;346:1383-1393.⁵

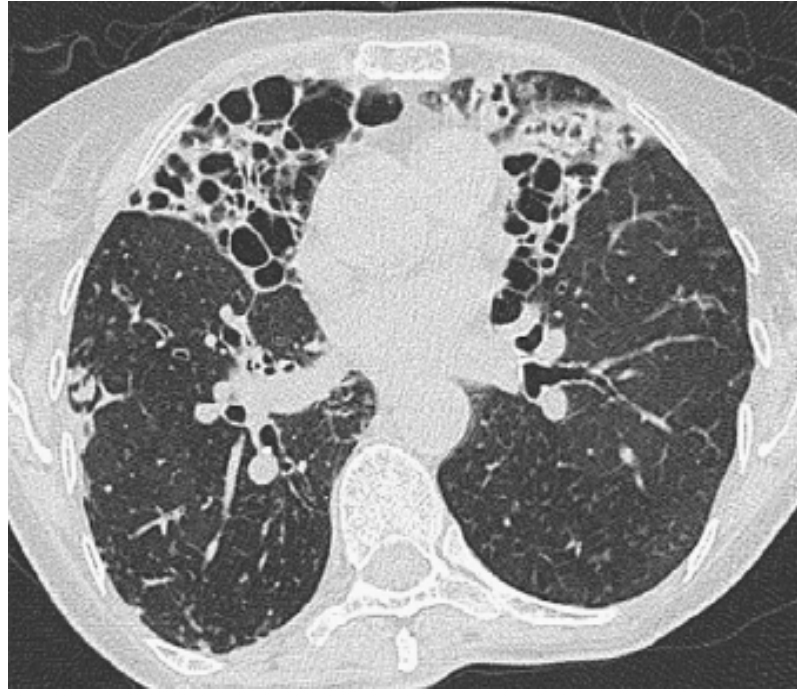


Figura 7 – Bronquiectasias císticas. Fonte: Reproduzido de Clin Chest Med. 2012;33:233-248.²⁶

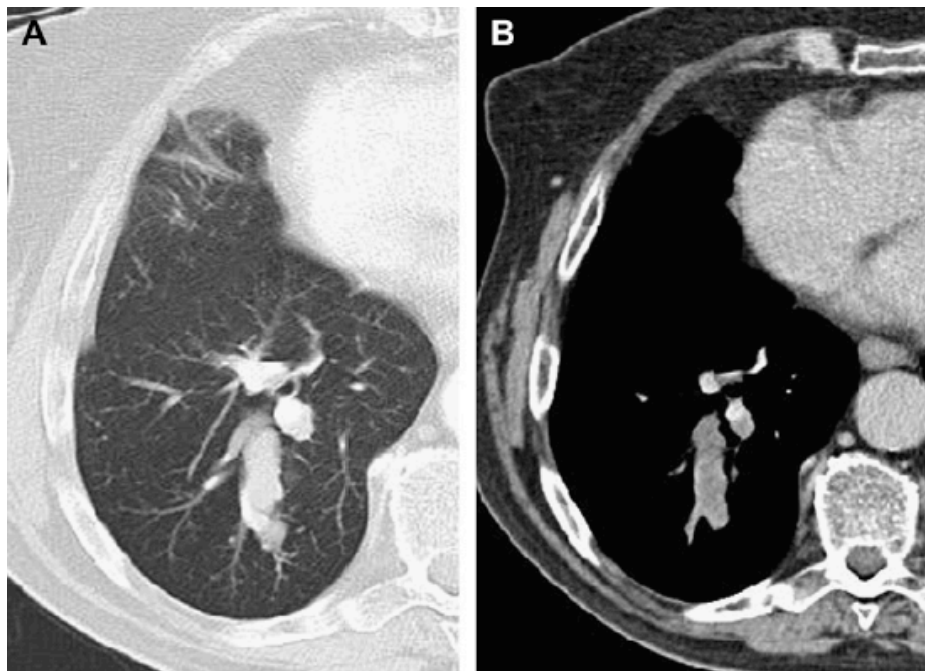


Figura 8 – Impactação de secreção em paciente com bronquiectasias. Fonte: Reproduzido de Clin Chest Med. 2012;33:233-248.²⁶

Alguns achados na TCAR podem sugerir a etiologia das bronquiectasias. Doença encontrada predominantemente nos lobos superiores sugere fibrose cística. O aumento do diâmetro traqueal (> 25 mm em homens e > 23 mm em mulheres) sugere fortemente o diagnóstico de traqueobroncomegalia (Síndrome de Mounier-Kuhn). Bronquiectasias centrais, principalmente as associadas à impactação de secreção são comumente vistas na aspergilose broncopulmonar alérgica. Infecções por micobactérias não tuberculose acometem principalmente a línula e o lobo médio. Em pacientes com bronquiectasias focais unilaterais a causa costuma ser a obstrução da via aérea por neoplasia ou aspiração de corpo estranho.^{5, 19}

1.1.8. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das bronquiectasias é feito com base em uma história clínica compatível, exames laboratoriais direcionados para uma possível etiologia (por exemplo dosagem de imunoglobulinas e provas reumatológicas) e confirmação da presença delas através da TCAR.^{3, 5-7}

Segundo o consenso da *British Thoracic Society*, devemos suspeitar de bronquiectasias em todos os adultos com tosse produtiva crônica, hemoptise inexplicada, tosse seca ou em pacientes com suspeita de DPOC que sejam de difícil manejo ou que demorem para se recuperar de infecções das vias aéreas inferiores ou que tenham exacerbações recorrentes ou que não tenham história de tabagismo. É especialmente importante a investigação daqueles pacientes com tosse produtiva que são jovens quando do início dos sintomas, que há muitos anos convivem com o sintoma, que têm expectoração diária ou que têm identificação de *Pseudomonas aeruginosa* no escarro.⁴

Deve-se tentar identificar a presença de intercorrências neonatais (por exemplo presença de íleo meconial), infertilidade, pneumonia ou outras doenças virais na infância, aspiração de conteúdo gástrico, asma, sinais e sintomas sugestivos de mal absorção, sintomas gastrointestinais, sintomas sugestivos de doenças do colágeno ou de doenças autoimunes, otites, sinusites e pneumonias de repetição, bem como história familiar, idade de início dos sintomas, quantidade e características do escarro, entre outros.^{4, 7, 19}

A tabela 2 a seguir discrimina a avaliação diagnóstica mínima a ser realizada na investigação de pacientes com bronquiectasias.^{4, 7, 19}

Tabela 2 – Avaliação Diagnóstica de Pacientes com Bronquiectasias

Rx de tórax de base

TCAR (obrigatório para definição do diagnóstico)

Hemograma com leucograma, VHS ou PCR, bioquímica básica

Cultura de escarro (bactérias e micobactérias)

Dosagem de imunoglobulinas A, E, G e M

Teste do suor (2 amostras)

Pesquisa de mutação genética do CFTR

FAN, FR, ANCA, anti-CCP, anticorpos anti-SSA (Ro) e anti-SSB (La)

α 1-antitripsina (dosagem e fenótipo)

Eosinofilia periférica

IgE total, prick teste ou IgE sérica específica para *Aspergillus*

Em alguns casos:

Broncoscopia (doença localizada em adultos e crianças, pacientes com

cultura de escarro negativa e má resposta ao tratamento ou suspeita de micobacteriose não tuberculose, suspeita de aspiração de conteúdo gástrico)

Avaliação gastrointestinal

Teste do óxido nítrico exalado e/ou da sacarina

Embora seja comum dizer que os pacientes têm BNFC leves, moderadas ou graves não existe um consenso sobre esta classificação e em geral ela se refere às alterações radiológicas observadas, o que é insuficiente para se definir a complexidade da doença.^{7, 15} No entanto pode-se estimar a gravidade da doença avaliando-se conjuntamente a clínica, a extensão tomográfica, a função pulmonar e a capacidade de exercício.⁵

1.1.9. TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são prevenir ou retardar a progressão da doença pulmonar. Para isso deve-se tratar a causa de base, se esta houver sido identificada, controlar os sintomas, reduzir a frequência e gravidade das exacerbações, tratar as exacerbações, tratar precocemente as complicações, suprimir a carga bacteriana, reduzir a resposta inflamatória excessiva, promover a higiene brônquica e remover cirurgicamente os segmentos ou lobos muito acometidos.³⁻⁵

Diferentemente das bronquiectasias fibrocísticas, há poucos ensaios clínicos rigorosos, randomizados e controlados para guiar a avaliação e o manejo de pacientes portadores de BNFC.⁷ A tomada de decisão clínica se baseia na

identificação dos pacientes com maior risco de morbidade e mortalidade. Este modelo tem sido utilizado com sucesso no manejo de diversas doenças pulmonares, em especial na DPOC, nas quais os tratamentos disponíveis são recomendados com base no prognóstico dos pacientes, com tratamentos mais agressivos indicados para pacientes com pior prognóstico.¹⁵ O manejo atual das BNFC em geral se baseia em estratégias aplicadas e avaliadas em pacientes portadores de fibrose cística ou DPOC.⁵

1.1.10. PROGNÓSTICO

Estudos que avaliam o prognóstico dos pacientes com BNFC são escassos na literatura. A taxa de mortalidade é bastante variável entre eles, assim como o tempo de seguimentos desses pacientes. Num estudo de 2007, desenhado para avaliar fatores relacionados à mortalidade de pacientes com bronquiectasias, *Onen et al.*, encontrou uma mortalidade de 16,3% num período de seguimento de 4 anos, sendo que todas essas mortes foram direta ou indiretamente relacionadas à doença pulmonar. Neste estudo a sobrevida média desses pacientes foi de $44,06 \pm 1,6$ meses.²⁷ *Loebinger et al.* encontraram uma mortalidade de 29,7% durante um seguimento de 13 anos, sendo que em 70,4% desses pacientes a causa da morte foi a exacerbação infecciosa das bronquiectasias ou a insuficiência respiratória.²⁸ Dados mais recentes, publicados em 2015, estimaram a mortalidade de uma coorte de 74 pacientes em 35% durante um seguimento médio de 18,8 anos, sendo que em 58% dessas mortes as bronquiectasias foram a causa principal ou o principal fator contributivo.²¹

Alguns estudos demonstram que a etiologia da doença e as comorbidades podem influenciar significativamente no seu prognóstico. Estudo de 1997 demonstrou uma mortalidade de 28% entre os anos de 1982 e 1992 entre os pacientes com bronquiectasias, sendo que esta foi maior entre os do sexo masculino, entre os asmáticos e entre os portadores de DPOC.²⁹ *Puéchal et al.* demonstrou que pacientes com artrite reumatoide e bronquiectasias tiveram uma sobrevida significativamente menor do que pacientes apenas com artrite reumatoide, sendo o risco de morte naqueles pacientes 8,6 vezes maior.³⁰ Uma taxa de mortalidade geral de 10,6% durante um seguimento de 41 meses foi encontrada em estudo publicado em 2012, sendo que os pacientes com neoplasia torácica e DPOC tiveram as maiores taxas de mortalidade, 30% e 26%, respectivamente e os com bronquiectasias idiopáticas e pós-infecciosas as menores, 3,4% e 7,1%, respectivamente.³¹ *Hayes et al.* avaliou a mortalidade de pacientes com BNFC e fibrose cística listados para transplante pulmonar e demonstrou que a mortalidade daqueles foi significativamente menor do que a destes.³²

Também são escassos os estudos que avaliam a mortalidade desses pacientes nas exacerbações agudas da doença. *Finklea et al.* encontraram uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 9% e de 30% dentro de um ano da exacerbação, com sobrevida média de 46,6 meses, sendo que os principais fatores relacionados à mortalidade foram o sexo masculino, o uso de corticoide sistêmico durante a exacerbação, a creatinina aumentada, o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) % do previsto previamente à internação, história positiva para tabagismo e necessidade de ventilação mecânica.³³ Outro estudo avaliou a mortalidade de pacientes com bronquiectasias após a primeira internação em unidade de terapia intensiva (UTI) por insuficiência respiratória. Nesta coorte, 19% dos pacientes

morreram durante a internação na UTI e 40% no 1º ano após a 1ª internação em UTI, sendo que idade maior que 65 anos e uso de oxigenoterapia domiciliar previamente ao internamento na UTI foram os principais fatores de risco relacionados à mortalidade.³⁴

1.1.10.1. ESCORES PROGNÓSTICOS

Até pouco tempo atrás não existiam escores prognósticos preditores de mortalidade para pacientes com BNFC. Recentemente *Chalmers et al.*¹⁵ e *Martínez-García et al.*³⁵, desenvolveram escores para tentar avaliar a gravidade das BNFC, porém estes ainda necessitam ser melhor estudados para que se possa determinar se eles realmente podem ser utilizados de forma a ter impacto significativo na prática clínica.

O *Bronchiectasis Severity Index* (BSI) prediz a mortalidade e a probabilidade de hospitalizações em 1 e em 4 anos, conforme a gravidade da doença. Este escore foi desenvolvido no Reino Unido, através da avaliação prospectiva de 608 pacientes com diagnóstico de BNFC realizado por TCAR do tórax e quadro clínico compatível, com o objetivo de identificar variáveis preditoras de desfechos em BNFC. Posteriormente, o escore desenvolvido foi validado em 4 coortes independentes na Europa, avaliando-se na validação um total de 702 pacientes. Identificou-se que a idade avançada, o índice de massa corporal (IMC) < 18,5 Kg/m², o VEF₁ % do previsto, história de hospitalização prévia e 3 ou mais exacerbações por ano são fatores significativamente relacionados com a mortalidade. Além disso, a história de hospitalização prévia, o índice de dispneia do *Medical Research Council* (MRC), o VEF₁ < 30% do previsto, a colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* ou

outros microrganismos e o acometimento de 3 ou mais lobos pulmonares ou a presença de bronquiectasias císticas são fatores preditores de hospitalizações. A doença dos pacientes foi então classificada em leve (0 a 4 pontos; taxa de mortalidade 0 a 2,8% em 1 ano e 0 a 5,3% em 4 anos; taxa de hospitalizações 0 a 3,4% em 1 ano e 0 a 9,2% em 4 anos), moderada (5 a 8 pontos; taxa de mortalidade 0,8 a 4,8% em 1 ano e 4 a 11,3% em 4 anos; taxa de hospitalizações 1 a 7,2% em 1 ano e 9,9 a 19,4% em 4 anos) e grave (≥ 9 pontos; taxa de mortalidade 7,6 a 10,5% em 1 ano e 9,9 a 29,2% em 4 anos; taxa de hospitalizações 16,7 a 52,6% em 1 ano e 41,2 a 80,4% em 4 anos).¹⁵ A tabela 3 a seguir discrimina cálculo do escore BSI.

15

Tabela 3 – Escore BSI.

Marcador de Gravidade	Pontuação
Idade (anos)	
< 50	0
50 – 69	2
70 – 79	4
≥ 80	6
IMC	
< 18,5	2
18,5 – 25	0
26 – 29	0
≥ 30	0
VEF1 % do previsto	
> 80	0

50 – 80	1
30 – 49	2
< 30	3
Hospitalizações prévias	
Não	0
Sim	5
Exacerbações no ano anterior	
0	0
1 – 2	0
≥ 3	2
Dispneia MRC	
1 – 3	0
4	2
5	3
Colonização por <i>Pseudomonas</i>	
Não	0
Sim	1
Colonização por outros microrganismos	
Não	0
Sim	1
Extensão radiológica: ≥ 3 lobos acometidos ou bronquiectasias císticas	
Não	0
Sim	1

O escore *FACED* prediz a mortalidade dos pacientes com BNFC em 5 anos. Foi desenvolvido e validado em 7 centros na Espanha, com a avaliação de um total de 819 pacientes, sendo 397 no desenvolvimento do escore e 422 na validação. As variáveis identificadas como sendo significativamente relacionadas à mortalidade foram a idade, o VEF₁ % do previsto pós-broncodilatador, a extensão radiológica, a colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* e a dispneia (pelo índice de dispneia modificado do *Medical Research Council* (mMRC)). Os pacientes foram então classificados como tendo doença leve (0 a 2 pontos), moderada (3 a 4 pontos) e grave (5 a 7 pontos), sendo a mortalidade em 5 anos para cada um dos grupos de 4,3%, 24,7% e 55,9%, respectivamente.³⁵ A tabela 4 abaixo demonstra o escore *FACED*.³⁵

Tabela 4 – Escore *FACED*.

	Pontuação
VEF1 % do previsto	
≥ 50	0
< 50	2
Idade (anos)	
< 70	0
≥ 70	2
Colonização crônica por <i>Pseudomonas</i>	
Não	0
Sim	1
Extensão radiológica: número de lobos acometidos	

1 – 2	0
> 2	1
Dispneia mMRC	
0 – II	0
III – IV	1

1.2. TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Os testes de função pulmonar são essenciais na avaliação de pacientes com sintomas respiratórios. Eles permitem a correlação dos sintomas apresentados com dados objetivos e reprodutíveis, além de possibilitarem o acompanhamento ao longo do tempo desses pacientes, de forma a monitorar a evolução das diversas doenças pulmonares e de se quantificar a gravidade delas.^{36, 37}

Atualmente, os testes de função pulmonar são realizados em equipamentos que possuem sistemas computadorizados, mas ainda assim são dependentes da colaboração dos pacientes para a obtenção de resultados confiáveis e reprodutíveis. Além disso, todos os exames devem ser realizados segundo os padrões e diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, da *American Thoracic Society*, da *European Respiratory Society*, entre outras sociedades da especialidade.^{36–40}

Outro aspecto que deve ser considerado é que devido à grande variabilidade nas características populacionais entre países, deve-se, sempre que estejam disponíveis, utilizar como valores de referência equações e limites nacionais. No Brasil, temos disponíveis equações de referência para a espirometria de adultos e crianças, para volumes pulmonares de adultos, para a capacidade de difusão do

monóxido de carbono (D_{co}) de adultos, para pressões respiratórias máximas de adultos e para o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) de adultos.⁴¹⁻⁴⁷

1.2.1. ESPIROMETRIA

A espirometria é um exame indispensável para a avaliação do paciente com bronquiectasias, permitindo o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios, embora o diagnóstico etiológico direto não seja possível. As principais variáveis avaliadas através da espirometria são a capacidade vital forçada (CVF), o VEF_1 e a sua relação (VEF_1/CVF).^{37, 38}

Os principais tipos de distúrbios ventilatórios identificados pela espirometria são os seguintes:^{37, 48}

- Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), definido como uma redução desproporcional dos fluxos respiratórios máximos em relação ao volume máximo que pode ser eliminado dos pulmões (CVF).
- Distúrbio ventilatório restritivo (DVR), caracterizado por uma redução na capacidade pulmonar total (CPT) na presença de uma relação VEF_1/CVF normal ou aumentada. Na espirometria ele pode ser somente inferido quando a capacidade vital (CV) e a CVF estão reduzidas e a relação VEF_1/CVF está normal ou aumentada.
- Distúrbio ventilatório combinado (DVC), no qual coexistem um componente obstrutivo e um restritivo, caracterizando-se por redução na relação VEF_1/CVF e na CPT.
- Distúrbio ventilatório inespecífico (DVI), no qual a VEF_1 e a CVF estão reduzidas, a relação VEF_1/CVF está normal e a CPT está normal. Caso os volumes

não estejam disponíveis, a ausência de dados sugestivos de doença restritiva, a CV maior que 50% do previsto, a CV e/ou a CVF pós-broncodilatador normal, a difusão normal e a relação fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF/CVF menor do que 150% do previsto são indicativos da presença de um DVI.

Espirometricamente os distúrbios ventilatórios podem ser divididos em leves, moderados e graves utilizando-se os seguintes parâmetros:³⁷

Tabela 5 – Classificação Espirométrica da Gravidade dos Distúrbios

Ventilatórios

Gravidade	VEF₁ %	CV(F) %	VEF₁/CV(F) %
Leve	60 – LI	60 – LI	60 – LI
Moderado	41 – 59	51 – 59	41 – 59
Grave	≤ 40	≤ 50	≤ 40

LI: limite inferior da normalidade.

Para a classificação da gravidade, o VEF₁ é o parâmetro usado nos DVO, podendo-se utilizar em conjunto a relação VEF₁/CVF, sendo que nesse caso o parâmetro mais alterado é que determina a classificação. Nos DVR a CVF é utilizada para esta finalidade.³⁷

Nas bronquiectasias, o DVO é o padrão mais observado, estando presente em cerca de 80% dos pacientes, embora possam estar presentes o DVR, o DVC ou mesmo não haver alteração espirométrica. A positividade na prova broncodilatadora é muito variável entre os estudos e deve sempre ser realizada, pois permite identificar os pacientes que podem se beneficiar do uso dos broncodilatadores e dos corticoides inalatórios.^{4, 19}

Em estudo publicado em 1996, *Evans et al.* avaliou o impacto da presença da *Pseudomonas aeruginosa* na função pulmonar dos pacientes com BNFC. Os pacientes foram divididos em cronicamente colonizados por esta bactéria e não colonizados por ela. Os primeiros apresentaram pior função pulmonar na avaliação inicial (VEF₁ % do previsto 33 ± 15 contra 53 ± 20; CVF % do previsto 50 ± 14 contra 73 ± 20) e uma redução mais acentuada da mesma durante o período do estudo (-52 ± 61 mL ou -3 ± 4,7% do VEF₁ e -161 ± 208 mL ou -4 ± 7,4% da CVF contra -14 ± 58 mL ou -0,1 ± 1,4% do VEF₁ e +3 ± 81 mL ou +0,2 ± 2,2% da CVF).⁴⁹

Estudo chinês realizado para tentar caracterizar o comprometimento da função pulmonar nos pacientes com BNFC demonstrou que na maioria dos pacientes estudados a alteração espirométrica presente foi o DVO. A presença de alteração espirométrica foi relacionada à presença de colonização bacteriana crônica, tanto por *Pseudomonas aeruginosa* quanto por outras bactérias potencialmente patogênicas, maior volume de escarro em 24 horas, maior número de lobos acometidos, maior escore tomográfico, não-homogeneidade do parênquima pulmonar, bronquiectasias bilaterais, bronquiectasias císticas e presença de infiltrados pulmonares. O VEF₁ < 50% do previsto foi significativamente relacionado à presença de sintomas de bronquiectasias há pelo menos 10 anos, colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* e escore tomográfico maior ou igual a 13. Este estudo também avaliou as alterações na espirometria dos pacientes que apresentaram exacerbações durante o período do estudo. Dentre os 44 participantes que tiveram exacerbações e tinham a espirometria alterada na avaliação de base, 17 apresentavam VEF₁ entre 50 e 80% do previsto (média de 67,02 ± 9,06) e 12 tinham VEF₁ < 50% do previsto (média de 36,39 ± 11,41).⁵⁰

Martínez-García et al. estudaram fatores associados com a piora da função pulmonar em pacientes com BNFC estáveis clinicamente. A perda anual média de VEF₁ foi de 52,7 mL ou 2,35% do VEF₁ % do previsto, porém houve um grupo de pacientes, denominados perdedores rápidos pelos autores, que apresentou uma perda média anual mais significativa, $91,1 \pm 21,1$ mL. Os fatores significativa e independentemente relacionados à perda acelerada da função pulmonar foram a colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (-123,3 mL contra -30,8 mL por ano nos não colonizados), mais de 1,5 exacerbações graves por ano (-124,5 mL contra -28,8 mL por ano nos que têm menos de 1,5 exacerbações por ano) e a presença de uma concentração mais elevada de proteína C reativa sérica como marcador de inflamação sistêmica.⁵¹

No Brasil, um estudo avaliou a influência da causa das bronquiectasias na função pulmonar. A alteração espirométrica predominante foi o DVO, em 48,1% dos pacientes. Outras alterações identificadas foram o DVC (16,1%) e o DVR (7,1%). Os pacientes com BNFC por sequela de tuberculose tiveram o maior comprometimento da função pulmonar, com média de VEF₁ % do previsto de $52,2 \pm 17,7$ e média de CVF % do previsto de $66,8 \pm 16,8$.⁵²

Alguns estudos demonstram que o uso contínuo de macrolídeos tem um efeito positivo na função pulmonar de pacientes com BNFC. No estudo BAT, os participantes que utilizaram 250 mg de azitromicina diariamente tiveram um aumento de 1,03% no FEV₁ e de 1,33% na CVF para cada 3 meses de uso, enquanto os que receberam o placebo tiveram uma de redução de 0,10% e 0,30% para cada 3 meses de uso no VEF₁ e na CVF, respectivamente.⁵³ *Goeminne et al.* encontraram um aumento de 185 mL ou 7,7% no VEF₁ e de 234 mL ou 7,4% na CVF, sendo que este efeito deveu-se principalmente ao uso da azitromicina (aumento de 205 mL ou 8,5%

no VEF₁ e de 258 mL ou 8% na CVF), visto que não houve melhora significativa no grupo de pacientes que fez uso da claritromicina.⁵⁴

Talvez o fator que mais significativamente influencie a função pulmonar desses pacientes seja a colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, como já descrito acima⁴⁹⁻⁵¹, embora *Davies et al.* não tenha encontrado associação entre a presença desta bactéria e a taxa de declínio da função pulmonar.⁵⁵

1.2.2. CAPACIDADE DE DIFUSÃO DO MONÓXIDO DE CARBONO

A D_{CO} mede a capacidade do pulmão de realizar trocas gasosas pela barreira alvéolo-capilar, sendo determinada pelas propriedades estruturais e funcionais desta. Simplificadamente, os fatores que influenciam a D_{CO} são o gradiente da pressão parcial do gás através da membrana, a distância para a difusão e a área de superfície da membrana.^{37, 40} Nos pacientes com bronquiectasias a D_{CO} pode ser normal ou reduzida, sendo que as maiores reduções são vistas na doença avançada, mas o coeficiente de transferência (K_{CO}) costuma ser normal.⁴

Não existem muitos estudos avaliando especificamente como a D_{CO} é afetada nas BNFC. Estudo realizado por *Guan et al.* identificou na análise univariada que a colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, um maior volume de escarro em 24 horas, maior purulência do escarro, maior frequência de exacerbações, maior número de lobos acometidos e a não-homogeneidade do parênquima pulmonar são fatores associados à redução da D_{CO}, embora na análise multivariada apenas a presença das bronquiectasias em pelo menos 4 lobos pulmonares foi um fator associado a uma D_{CO} < 80%.⁵⁰

Em estudo de *Onen et al.* sobre os fatores de risco para mortalidade em pacientes com BNFC, a D_{CO} média dos participantes foi de $73,2 \pm 12,8\%$ do previsto, mas não foi um fator de risco identificado para mortalidade.²⁷ Similarmente, a D_{CO} não foi um fator relacionado à mortalidade de pacientes com BNFC durante uma exacerbação da doença em estudo de *Finklea et al.* Neste estudo a D_{CO} média dos pacientes foi de $58,8 \pm 18,6\%$ do previsto, sendo que entre os que foram à óbito a média foi de $48,2 \pm 21,8\%$ do previsto.³³

1.2.3. VOLUMES PULMONARES

A determinação dos volumes pulmonares é útil para a detecção, caracterização e quantificação da gravidade da doença pulmonar. Os volumes pulmonares absolutos (CPT, capacidade residual funcional (CRF) e volume residual (VR)) não podem ser medidos diretamente, necessitando de técnicas de diluição de gases, de pletismografia ou de avaliação radiográfica para serem obtidos. Por conta desta dificuldade técnica têm seu uso relativamente limitado na prática clínica. Os volumes pulmonares podem ser indispensáveis para a caracterização de distúrbios ventilatórios. Os DVR, por exemplo, só podem ser verdadeiramente diagnosticados através da determinação dos volumes pulmonares. Além de confirmar o diagnóstico dos DVR, os volumes pulmonares são úteis para o diagnóstico da hiperinsulflação pulmonar e do alçaponamento aéreo, dos DVC e no pré-operatório das cirurgias redutoras de volume pulmonar, entre outras coisas.^{37, 39}

Não encontramos estudos avaliando o comportamento dos volumes pulmonares nos pacientes com BNFC. Estudo de *Loebinger et al.* que avaliou fatores relacionados à mortalidade dos paciente com bronquiectasias evidenciou que

a CPT, a relação VR/CPT e o K_{CO} são preditores independentes de mortalidade nos pacientes com bronquiectasias. Outro achado deste estudo foi o de que houve uma correlação positiva entre essas variáveis e alguns achados na TCAR: CPT correlacionando-se com a presença de atenuação em mosaico, a relação VR/CPT com o espessamento de paredes brônquicas e a atenuação em mosaico e o K_{CO} com a presença de enfisema. Neste estudo a CPT média na avaliação inicial dos pacientes foi de $103,1 \pm 16,6\%$ do previsto, a do VR de $136,8 \pm 44,1\%$ do previsto e da relação VR/CPT de $126,9 \pm 31,3\%$.²⁸ Em estudo de *Onen et al.* a CPT média encontrada foi de $92,8 \pm 15\%$ do previsto e não teve relação com a mortalidade desses pacientes.²⁷

1.2.4. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

Os testes de exercício fornecem uma avaliação global da resposta integrada dos diversos sistemas orgânicos ao exercício e são uma forma não invasiva de se observar a resposta fisiológica dinâmica do organismo tanto no esforço máximo quanto no submáximo.⁵⁶ Dentre eles, os testes de caminhada têm um papel importante na avaliação da capacidade de exercício desses pacientes, podendo ser utilizados para estimar a limitação funcional, para determinar o prognóstico ou para avaliar a resposta ao tratamento de pacientes com doenças respiratórias crônicas, entre outras coisas.⁵⁷

O TC6 mede a distância que o paciente consegue percorrer ao caminhar rapidamente numa superfície plana e dura no período de 6 minutos. Ele avalia a resposta global e integrada de todos os sistemas envolvidos na resposta ao exercício físico (pulmonar, cardiovascular, neuromuscular, etc.), mas não fornece dados específicos sobre nenhum deles ou sobre o mecanismo de limitação ao

exercício. Visto que o paciente escolhe o ritmo com que caminha e pode parar para descansar durante o percurso, ele é considerado um teste submáximo, mas como a maior parte das atividades de vida diária é realizada em nível submáximo ele reflete adequadamente a limitação do paciente para realizá-las.⁵⁸ O TC6 tem melhor correlação com a capacidade de trabalho máxima e com o nível de atividade física do que com a função pulmonar ou a qualidade de vida, além de ser bastante seguro para aplicação em pacientes com doença pulmonar crônica.⁵⁷

Revisão sistemática sobre os testes de caminhada demonstrou que para pacientes com DPOC, com doença pulmonar intersticial e com hipertensão pulmonar, bem como para aqueles listados para transplante pulmonar, menores distâncias percorridas no TC6 estão fortemente relacionadas à maior mortalidade. Esta revisão não encontrou artigos sobre o TC6 nas BNFC.⁵⁷

Em um dos poucos estudos que nossa revisão encontrou sobre os testes de caminhada em pacientes com BNFC, *Lee et al.* estimaram que a diferença mínima significativa no TC6 após a realização de um programa de treinamento de exercício nesses pacientes foi de 25 m.⁵⁹

1.2.5. PRESSÕES RESPIRATÓRIAS MÁXIMAS

A CV, a CPT e o VR são influenciados pela força da musculatura respiratória. Alterações nesses parâmetros de função pulmonar podem ocorrer tanto como consequência da doença de base quanto pela fraqueza da musculatura respiratória ou mesmo pela combinação de ambos os mecanismos. A CV e a CPT são limitadas tanto pela força da musculatura inspiratória quanto da expiratória, impedindo a expansão e a retração pulmonar máximas, enquanto o VR é

influenciado pela força da musculatura expiratória. A aferição das pressões respiratórias máximas (pressão inspiratória máxima ($P_{i_{max}}$) e pressão expiratória máxima ($P_{e_{max}}$)) funciona como uma medida da função neuromuscular combinada com a ação do diafragma e da musculatura abdominal, intercostal e acessória.^{60, 61} A manuvacuometria é o procedimento mais comumente utilizado para medir a força da musculatura respiratória, sendo que a medida da $P_{i_{max}}$ é feita a partir do VR e a da $P_{e_{max}}$ a partir da CPT.^{37, 60-62}

Em pacientes com DPOC, a fraqueza muscular é uma importante alteração relacionada à doença e impacta negativamente a vida desses pacientes em termos de sua capacidade funcional, tolerância ao exercício e qualidade de vida, independentemente do grau de comprometimento da função pulmonar.^{62, 63} Alguns autores teorizam que por ser uma doença pulmonar predominantemente obstrutiva, os mecanismos relacionados à dispneia e à intolerância ao exercício nas BNFC seriam similares aos observados nos pacientes com DPOC e portanto a fraqueza da musculatura respiratória teria um papel importante dentro dessa fisiopatologia.^{64, 65}

Na literatura existem poucos estudos que avaliam as pressões respiratórias máximas e a fraqueza da musculatura respiratória nos pacientes com BNFC. Estudo de *Newall et al.* demonstrou que a $P_{e_{max}}$ estava reduzida na avaliação inicial em todos os grupos de pacientes avaliados e que não houve melhora neste parâmetro após a realização de um programa de treinamento da musculatura respiratória. A variação da $P_{i_{max}}$ foi grande entre os participantes, mas houve um aumento significativo da mesma nos dois grupos de pacientes que realizaram o treinamento da musculatura respiratória em relação ao grupo controle. Também houve uma melhora da tolerância ao exercício nesses pacientes.⁶⁴ Outro estudo que também avaliou o treinamento da musculatura respiratória dos pacientes com BNFC

demonstrou melhora significativa tanto da Pe_{max} quanto da Pi_{max} nos pacientes do grupo intervenção, porém essa melhora nas pressões respiratórias não se traduziu em melhora da capacidade de exercício, da qualidade de vida ou da função pulmonar.⁶⁵

1.3. QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida é um conceito amplo e subjetivo que envolve tanto componentes físicos quanto sociais e psicológicos. Com o aumento da longevidade da população e o conseqüente aumento de doenças crônicas incuráveis, a qualidade de vida dos pacientes passou a ser uma preocupação. Dentro das ciências da saúde, a qualidade de vida é mensurada formalmente e de maneira padronizada através de questionários e quantifica o impacto que a doença causa no bem-estar geral do paciente e na sua capacidade de realizar as atividades de vida diária.^{66, 67}

Para a avaliação da qualidade de vida nos pacientes com doenças respiratórias podem ser usados questionários genéricos, como o *Sickness Impact Profile*, mas existem vários questionários validados para uso específico na doença, como o Questionário de Saint George na Doença Respiratória (SGRQ), Questionário de Vias Aéreas 20, o *Chronic Respiratory Questionnaire*, o *Breathing Problems Questionnaire*, entre outros, sendo que apenas o SGRQ e o Questionário de Vias Aéreas 20 estão validados para uso no Brasil.^{66, 68} O SGRQ é o único questionário validado para uso em pacientes com BNFC estáveis clinicamente.^{69, 70}

O *Medical Outcomes Study: 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) é um questionário genérico para avaliação de qualidade de vida de fácil aplicação e

compreensão. É dividido em 8 domínios ou componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. A pontuação máxima possível é de 100 pontos, sendo que 100 corresponde ao melhor estado geral de saúde e 0 ao pior. Este questionário é validado para uso em português e sua validação foi realizada em pacientes portadores de artrite reumatoide.⁷¹ Visto que avalia diversos parâmetros relacionados à qualidade de vida, o SF-36 tem sido muito utilizado na avaliação desta em pacientes com doenças respiratórias em geral.⁶⁶

Existem poucos estudos sobre qualidade de vida em pacientes com BNFC. *Martínez-García et al.* utilizaram o SGRQ para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde desses pacientes. Este escore é dividido em: sintomas (referente à frequência e gravidade da tosse, à sibilância, à expectoração e às exacerbações); atividade (avalia a limitação da atividade do paciente devido à dispneia); impacto (avalia as mudanças psicológicas, sociais e ocupacionais em consequência da percepção do paciente sobre sua doença) e escore total. A pontuação varia de 0 a 100, sendo que quanto mais alta, pior a qualidade de vida dos pacientes. As pontuações médias foram de 46, 36, 52 e 55 para os sintomas, o impacto, a atividade e o escore total, respectivamente. A dispneia, o VEF₁ % do previsto pós-broncodilatador e o volume diário de expectoração foram as variáveis mais significativamente associadas à qualidade de vida.⁷²

2. JUSTIFICATIVA

Não existem muitos estudos sobre a prevalência ou sobre os fatores relacionados ao prognóstico e mortalidade dos pacientes com bronquiectasias.^{28, 73} Estudos dentro dessa linha são importantes pois embora os desfechos a longo prazo sejam bons, a doença ainda está relacionada a uma redução na expectativa de vida⁴ e na qualidade de vida desses pacientes, visto que em geral eles necessitam de internações hospitalares prolongadas, maior número de consultas ambulatoriais e de medicamentos.⁷

Sendo assim, o estudo de fatores prognósticos para a morbidade e mortalidade de pacientes portadores de BNFC contribuiria para se conhecer melhor os fatores que contribuem para os desfechos precários e, com isso, para o futuro desenvolvimento de diretrizes que permitam selecionar os tratamentos disponíveis para cada paciente conforme a gravidade de sua doença.

No período entre maio de 2008 e agosto de 2010, foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre estudo transversal que avaliou 70 pacientes com BNFC com o objetivo de analisar o desempenho físico dos pacientes no teste de caminhada de seis minutos (TC6) e investigar sua associação com a qualidade de vida. Secundariamente, analisou a associação entre a distância percorrida no TC6 com achados clínicos e espirométricos para identificar preditores para esse desempenho.⁷⁴ Conjecturamos que a análise evolutiva desta população poderia acrescentar informações prognósticas relevantes para o tratamento da doença.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar os desfechos clínicos e os fatores relacionados com o prognóstico de uma coorte de pacientes adultos com BNFC durante um seguimento de seis a oito anos.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários do estudo são:

- Avaliar a curva de sobrevida dessa coorte.
- Aplicar de forma retrospectiva os escores BSI¹⁵ e FACED³⁵, de forma a avaliá-los prospectivamente com o desfecho mortalidade.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laennec RTH. A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation. New York: Samuel Wood & Sons; 1835:808.
2. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax*. 1950;5(3):233-247.
3. Boyton RJ. Bronchiectasis. *Medicine*. 2012;40(5):267-272.
4. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1-58.
5. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1383-1393.
6. Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J*. 2010;86(1018):493-501.
7. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):647-656.
8. Neves PC, Guerra M, Ponce P, Miranda J, Vouga L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;13(6):619-625.
9. McDonnell MJ, Ward C, Lordan JL, Rutherford RM. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *QJM*. 2013;106(8):709-715.
10. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005;12:205-209.
11. Lin JL, Xu JF, Qu JM. Bronchiectasis in China. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(5):609-616.
12. Moreira JS, Porto NS, Camargo JJP et al. Bronquiectasias: aspectos diagnósticos e terapêuticos. Estudo de 170 pacientes. *J Pneumol*. 2003;29(5):258-263.

13. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):491-499.
14. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol.* 2013;55(1):27-34.
15. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576-585.
16. Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clinics in chest medicine.* 2012
17. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1277-1284.
18. Gould CM, Freeman AF, Olivier KN. Genetic causes of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):249-263.
19. Metersky ML. The initial evaluation of adults with bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):219-231.
20. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(6):1163-1170.
21. Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, Wilson R, Loebinger MR. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *Eur Respir J.* 2016;47(2):482-489.
22. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac*

Soc. 2015;12:1764-1770.

23. Neto AG, Medeiros ML, Gifoni JMM. Bronquiectasia localizada e multissegmentar: perfil clínico-epidemiológico e resultado do tratamento cirúrgico em 67 casos. *J Pneumol.* 2001;27(1):1-6.
24. Aliberti S, Lonni S, Dore S et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1113-1122.
25. Souza Jr AS. Curso de diagnóstico por imagem do tórax. Capítulo VI- Diagnóstico por imagem na bronquiectasia. *J Pneumol.* 1999;25(6):327-334.
26. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):233-248.
27. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(7):1390-1397.
28. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J.* 2009;34(4):843-849.
29. Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J.* 1997;10(12):2784-2787.
30. Puéchal X, Génin E, Bienvenu T, Le Jeune C, Dusser DJ. Poor survival in rheumatoid arthritis associated with bronchiectasis: a family-based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(10):e110066.
31. 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;13:21.

32. Hayes D, Kopp BT, Tobias JD et al. Survival in Patients with Advanced Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis Versus Cystic Fibrosis on the Waitlist for Lung Transplantation. *Lung*. 2015;193(6):933-938.
33. 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):816-821.
34. Dupont M, Gacouin A, Lena H et al. Survival of patients with bronchiectasis after the first ICU stay for respiratory failure. *Chest*. 2004;125(5):1815-1820.
35. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1357-1367.
36. Pereira CAC. Bases e aplicações clínicas dos testes de função pulmonar. *Rev Bras Med Trab*. 2004;2(4):317-330.
37. Tisiologia SBPTSBDPE. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 3)
38. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.
39. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522.
40. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-735.
41. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.

42. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-717.
43. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-727.
44. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729-737.
45. Mallozi MC. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo. Valores finais publicados em: Pereira CAC, Lemle A, Algranti E, Jansen JM, Valença LM, Nery LE, Mallozi M, Gerbasi M, Dias RM, Zim W. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *J Pneumol.* 1996;22(3):105-164.
46. Costa FS, Scueiri CEB, Silva Jr WC, Pereira CAC, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta da raça negra. *J Pneumol.* 1996;22(4):165-170.
47. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de Referência para Espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol.* 1992;18(1):10-22.
48. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968.
49. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J.* 1996;9(8):1601-1604.
50. Guan WJ, Gao YH, Xu G et al. Characterization of lung function impairment in

- adults with bronchiectasis. *PLoS One*. 2014;9(11):e113373.
51. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132(5):1565-1572.
 52. Lopes AJ, Camilo GB, de Menezes SL, Guimarães FS. Impact of different etiologies of bronchiectasis on the pulmonary function tests. *Clin Med Res*. 2015;13(1):12-19.
 53. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251-1259.
 54. Goeminne PC, Soens J, Scheers H, De Wever W, Dupont L. Effect of macrolide on lung function and computed tomography (CT) score in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Acta Clin Belg*. 2012;67(5):338-346.
 55. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2006;28(5):974-979.
 56. American TS, American COCP. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277.
 57. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. [editorial]. *Eur Respir J* 2014;44(6):1447.
 58. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1287.
 59. Lee AL, Hill CJ, Cecins N et al. Minimal important difference in field walking

tests in non-cystic fibrosis bronchiectasis following exercise training. *Respir Med.* 2014;108(9):1303-1309.

60. American TSRS. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):518-624.
61. Evans JA, Whitelaw WA. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir Care.* 2009;54(10):1348-1359.
62. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P et al. Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(8):384-395.
63. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(2):629-634.
64. Newall C, Stockley RA, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax.* 2005;60(11):943-948.
65. Liaw MY, Wang YH, Tsai YC et al. Inspiratory muscle training in bronchiectasis patients: a prospective randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2011;25(6):524-536.
66. Lorenzi Filho G. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica-DPOC. *J Bras Pneumol.* 2004;30(Supl 5):S1-S42.
67. Dourado VZ, Antunes LCO, Carvalho LR, Godoy I. Influência de características gerais na qualidade de vida de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol.* 2004;30(3):207-214.
68. Sousa TC, Jardim JR, Jones PW. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol.* 2000;26(3):119-128.

69. Martínez-García MA, Perpiñá Tordera M, Román Sánchez P, Soler Cataluña JJ. Consistencia interna y validez de la versión española del St. George's Respiratory Questionnaire para su uso en pacientes afectados de bronquiectasias clínicamente estables. Arch Bronconeumol. 2005;41(3):110-117.
70. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156(2 Pt 1):536-541.
71. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev bras reumatol. 1999;39(3):143-150.
72. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. Chest. 2005;128(2):739-745.
73. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. Respir Med. 2014;108(2):287-296.
74. Jacques PS, Gazzana MB, Palombini DV, Barreto SS, Dalcin PT. Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos não se relaciona com qualidade de vida em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas. J Bras Pneumol. 2012;38(3):346-355.

8. ANEXOS E APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

APÊNDICE B – Ficha de Coleta de Dados.

ANEXO A – Índice de Dispneia Modificado do Medical Research Council.

ANEXO B – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida – SF-36.

ANEXO C – Carta de Aprovação pelo Comitê de Ética.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A pesquisa intitulada “Fatores Prognósticos em Adultos com Bronquiectasias Não Fibrocísticas.” está sendo realizada no Serviço de Pneumologia desse Hospital pela médica Betina Charvet Machado sob a orientação do professor Paulo de Tarso Roth Dalcin e você está sendo convidado(a) a participar desse estudo.

A bronquiectasia (dilatação dos brônquios) é uma doença pulmonar crônica que tem entre seus sintomas tosse e expectoração crônicas, infecções de repetição, sangramento e falta de ar. Essa doença tem sido pouco estudada em todo o mundo. No Brasil, há poucos estudos sobre essa doença. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um grande número de pacientes com essa doença são atendidos, mas não sabemos quais são os fatores que influenciam no prognóstico dos mesmos. Sendo assim, desenvolvemos essa pesquisa para identificar e quais são os fatores que influenciam na doença e na morte dos pacientes com dilatação dos brônquios e na sua qualidade de vida. Esperamos que a identificação desses fatores nos permita oferecer um tratamento mais adequado e direcionado às necessidades de cada paciente.

Durante sua consulta no ambulatório, você será convidado a participar do estudo. Após todos os esclarecimentos, se você aceitar em participar será convidado a assinar este termo de consentimento.

As etapas do estudo são as seguintes:

Será preenchida uma ficha de dados a partir de informações obtidas de você e de seu prontuário. Será registrada a espirometria que você fez de rotina para a consulta. Você deverá responder um questionário sobre qualidade de vida. Além

disso, serão realizados os seguintes exames: manovacuometria e teste de caminhada de seis minutos.

A manovacuometria é um exame de função pulmonar em que o paciente é solicitado para inspirar e expirar de maneira profunda em um aparelho que mede a força dos músculos respiratórios. O exame será realizado no Serviço de Pneumologia.

O teste de caminhada de 6 minutos é um exame que avalia a capacidade de exercício do indivíduo. Para realizá-lo, é necessário que você caminhe durante 6 minutos em seu ritmo normal. Antes e após o teste, serão medidas a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a pressão arterial e a oxigenação do sangue com um aparelho no dedo. Esse teste será feito em um corredor do próprio Hospital de Clínicas. Há risco de que durante o teste de caminhada você tenha sensação de desconforto e/ou apresente queda da oxigenação do sangue. Você poderá interromper a caminhada a qualquer momento que desejar, caso manifeste cansaço, falta de ar, queda oxigenação do sangue ou qualquer outra sensação de desconforto durante o exame. No local do teste haverá pessoas responsáveis e treinadas para qualquer intercorrência. Além disso, haverá aparelhos para verificar como estão os batimentos cardíacos e a oxigenação do sangue.

A sua participação no estudo não trará nenhum benefício direto a você, porém você contribuirá para o aumento do conhecimento existente sobre este assunto e os resultados obtidos poderão contribuir para a realização de outros estudos nessa área e até mesmo, futuramente, resultar em melhoria no tratamento de todos os pacientes portadores de dilatações nos brônquios.

A pesquisa terá duração de 1 ano, porém você precisará realizar os exames apenas uma vez, em data a ser combinada conforme sua disponibilidade.

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Pesquisador responsável: Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Serviço de Pneumologia, 2º pavimento, sala 2350

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Fone: (51) 3359-7524

65APÊNDICE B – Ficha de Coleta de Dados.

Nº do caso: _____

1. Nome: _____ 2. Prontuário: _____

3. Sexo: (1) masculino (2) feminino 4. Idade: _____ anos

5. Etnia: (1) branco (2) negro (3) pardo (4) asiático (5) outro

6. Estado civil: (1) solteiro (2) casado (3) separado (4) divorciado (5) viúvo

7. Grau de instrução:

(1) ensino fundamental incompleto (2) ensino fundamental completo

(3) ensino médio incompleto (4) ensino médio completo

(5) ensino superior incompleto (6) ensino superior completo

(7) pós-graduação

8. Trabalha: (1) sim, turno integral (2) sim, meio turno (3) não

9. Renda familiar:

(1) até 1 salário mínimo (2) mais de 1 a 3 salários mínimos

(3) mais de 3 a 5 salários mínimos (4) mais de 5 a 10 salários mínimos

(5) mais de 10 salários mínimos

10. Idade do diagnóstico de bronquiectasias: _____ anos

11. Você sabe a causa das bronquiectasias? (1) sim (2) não.

Se sim, qual? _____

12. História de infecção respiratória grave ou pneumonia na infância:

(1) sim (2) não. Se sim, com que idade? _____

13. História de sarampo “complicado” na infância: (1) sim (2) não

14. História de coqueluche “complicada na infância”: (1) sim (2) não

15. História de “bronquiolite” na infância: (1) sim (2) não

16. História de tuberculose: (1) sim (2) não.

Se sim, com que idade? _____

Qual esquema usado no tratamento? _____

Por quanto tempo? (em meses) _____

17. Hábito tabágico: (1) tabagista (2) ex-tabagista (3) nunca fumou

Se tabagista ou ex-tabagista, quantos cigarros ao dia? _____

Dos _____ aos _____ anos.

18. Doença associada: (1) sim (2) não

Se sim, qual? () doença reumática. Qual? _____

() refluxo gastroesofágico

() distúrbio da deglutição

() asma

() DPOC

() rinite

() sinusite

() doença imunológica. Qual? _____

() outra. Qual? _____

19. Medicacões em uso efetivo (assinalar todas que forem pertinentes)

() corticóide inalatório

() beta-agonista de curta ação inalatório

() beta-agonista de longa ação inalatório

() xantina oral

() corticóide oral. Qual? _____

Dose: _____ mg Tempo de uso: _____

() macrolídeo contínuo. Qual? _____ Dose: _____ mg

Quantas vezes por semana? _____

() Antibiótico inalatório. Qual? _____

20. Sintomas respiratórios:

Tosse: (1) sim (2) não

Expectoração: (1) sim (2) não

Sibilância: (1) sim (2) não

Dispnéia: (1) sim (2) não Se sim: () 0 – tenho falta de ar ao realizar exercício

intenso

() 1 – tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.

() 2 – preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.

() 3 – preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.

() 4 – sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

Hemoptise: (1) sim (2) não

Infecções respiratórias ou pneumonias de repetição: (1) sim (2) não

21. Exame clínico:

Peso (Kg): _____ Altura (m): _____ IMC (Kg/m²): _____

SpO₂ em ar ambiente: _____ %

Ausculta pulmonar: (1) normal (2) crepitações (3) sibilos (4) roncos (5) outro _____

Baqueteamento digital: (1) sim (2) não

22. Espirometria:

	Pré BD		Pós BD	
CVF				
VEF ₁				
VEF ₁ /CVF				

23. 1° Teste de Caminhada de 6 Minutos: _____ m

FC: inicial _____ bpm final _____ bpm

FR: inicial _____ mrpm final _____ mrpm

PAS: inicial _____ mmHg final _____ mmHg

Borg Dispneia: inicial _____ final _____

Borg MsIs: inicial _____ final _____

SpO₂: inicial _____ % final _____ %

Dessaturação? (1) sim (2) não

24. 2° Teste de Caminhada de 6 Minutos: _____ m

FC: inicial _____ bpm final _____ bpm

FR: inicial _____ mrpm final _____ mrpm

PAS: inicial _____ mmHg final _____ mmHg

Borg Dispneia: inicial _____ final _____

Borg MsIs: inicial _____ final _____

SpO₂: inicial _____ % final _____ %

Dessaturação? (1) sim (2) não

25. Colonização:

() *Pseudomonas aeruginosa*

() *Haemophilus influenza*

() *Staphylococcus aureus*. Se sim: (1) MRSA (2) MSSA

() *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococo)

() *Moraxella catharralis*

() *Klebsiella pneumoniae*

() *Aspergillus fumigatus*

() outro patógeno: _____

26. Pressões respiratórias máximas:

PI: Max: _____ mmHg _____ % do previsto

PE Max: _____ mmHg _____ % do previsto

27. Qualidade de Vida - SF-36

Capacidade Funcional: Pontuação _____ Total _____

Aspecto Físico: Pontuação _____ Total _____

Dor: Pontuação _____ Total _____

Estado Geral: Pontuação _____ Total _____

Vitalidade: Pontuação _____ Total _____

Aspecto Social: Pontuação _____ Total _____

Aspecto Emocional: Pontuação _____ Total _____

Aspecto Mental: Pontuação _____ Total _____

28. TC de Tórax (escore modificado de Reiff)

Nº de lobos acometidos: _____

Grau de dilatação: (1) tubular (2) varicosa (3) cística

Pontuação total: _____ pontos

29. Escore BSI: _____ pontos (<http://www.bronchiectasisseverity.com/>)

30. Escore FACED: _____ pontos

31. Internação hospitalar nos últimos 2 anos? (1) sim (2) não

32. Número de exacerbações nos últimos 12 meses:

() 0 () 1 ou 2 () 3 ou mais

33. Óbito? (1) sim (2) não Causa? _____

34. Último atendimento no HCPA: _____ / _____ / _____

Local: (1) Ambulatório Pneumologia (2) Outro Ambulatório (3) Emergência

(4) Internação

ANEXO A – Índice de Dispneia Modificado do Medical Research Council.**QUADRO 1****Índice de dispnéia modificado do MRC**

- 0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
 - 1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
 - 2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
 - 3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
 - 4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.
-

(Modificado de: Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9)

Fonte: Reproduzido de *J Bras Pneumol*. 2004;30(Supl 5):S1-S42.

ANEXO B – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida – SF-36

QUESTÕES

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente(1); Muito Boa(2) ;Boa(3) ; Ruim(4) ;Muito Ruim(5)

2- Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor(1); Um Pouco Melhor(2); Quase a Mesma(3); Um Pouco Pior(4)
Muito Pior(5)

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. De acordo com à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, muita dificuldade	Sim, um pouco de dificuldade	Sem dificuldade
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes intensos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 Km	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas no seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminuí a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema

emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma(1); Ligeiramente(2); Moderadamente(3); Bastante(4); Extremamente (5)

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? Nenhuma(1); Muito Leve(2); Leve(3); Moderada(4); Grave(5); Muito Grave(6)**8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?**

De maneira alguma(1); Um pouco(2); Moderadamente(3); Bastante(4); Extremamente(5)

9- Para cada questão abaixo, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	As vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Por quanto tempo você se sente cheio de vigor, força, e animado?	1	2	3	4	5	6
b) Por quanto tempo se sente nervosa(o)?	1	2	3	4	5	6
c) Por quanto tempo se sente tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Por quanto tempo se sente calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Por quanto tempo se sente com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Por quanto tempo se sente desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Por quanto tempo se sente esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Por quanto tempo se sente uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Por quanto tempo se sente cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Sempre(1) ;A maior parte do tempo (2); Boa parte do tempo (3); Poucas vezes(4); Nunca(5)

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Questão	Pontuação
01	1=5; 2=4,4; 3=3,4; 4=2; 5=1
02	Manter o mesmo valor.
03	Soma de todos os valores
04	Soma de todos os valores
05	Soma de todos os valores
06	1=5; 2=4; 3=3; 4=2; 5=1
07	1=6; 2=5,4; 3=4,2; 4=3,1; 5=2; 6=1
8	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7 Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>

09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>
10	Manter o mesmo valor.
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Varição
Capacidade funcional	03 (a+b+c+d+e+f+g+h+i)	10	20
Limitação por aspectos físicos	04 (a+b+c+d)	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a+e+g+i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05 (a+b+c)	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b+c+d+f+h)	5	25

ANEXO C – Carta de Aprovação pelo Comitê de Ética

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores Prognósticos em Adultos com Bronquiectasias Não Fibrocísticas.

Pesquisador: Paulo de Tarso Roth Dalcin

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36445614.8.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 854.184

Data da Relatoria: 28/10/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de coorte prospectivo com objetivo de identificar quais fatores são mais relacionados à morbidade e mortalidade de pacientes com diagnóstico de bronquiectasias não fibrocísticas (BNF). Serão estudados 70 pacientes com diagnóstico de BNF, estabelecido por TC, no período entre maio de 2008 e agosto de 2010, em estudo transversal realizado no HCPA (aprovado por esta CEP sob número 08096), que avaliou também o desempenho físico na caminhada de 6 minutos (TC6) e sua associação com a qualidade de vida. Naquele estudo, foi analisada a associação entre a distância percorrida na TC6 e achados clínicos e espirométricos, com a finalidade de identificar preditores de desempenho.

Objetivo da Pesquisa:

(1) Objetivo primário: avaliar os desfechos clínicos e fatores relacionados com o prognóstico de uma coorte de pacientes adultos com BNF, durante um seguimento de 6 anos.

(2) Objetivo secundário: avaliar as alterações evolutivas na qualidade de vida, na função pulmonar e no TC6 em pacientes sobreviventes; avaliar o escore de Chalmers para o desfecho mortalidade em 6 anos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Possíveis Riscos: Embora os autores considerem mínimos, na verdade há riscos de queda da

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)359-7640

Fax: (51)359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 854.184

saturação de oxigênio e sensação de desconforto.

Possíveis Benefícios:

Identificação de fatores prognósticos em BNF, o que permitirá tratamento mais direcionados aos mesmos. Deve ser incluída a informação de que a participação no estudo não trará benefício direto ao participante. Neste caso, se aplicável, poderá ser explicado que o estudo contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão incluídos neste estudo os sobreviventes dos 70 pacientes do estudo CEP no. 08096, aos quais serão aplicados os critérios de exclusão e inclusão e que, após assinatura do TCLE, serão entrevistados com ficha de coleta de dados, submetidos a espirometria no Serviço de Pneumologia do HCPA, a manovacuometria digital, a TC6, a análise de qualidade de vida através do questionário SF-36 validado para uso em português. Desfechos (definidos a partir da revisão dos prontuários e, quando necessário, contato telefônico): favorável (sobreviventes sem transplante pulmonar) e não favorável (sobreviventes com transplante pulmonar). Serão realizadas análise descritiva, análise de regressão logística univariada para analisar a associação de cada variável com o desfecho não favorável, regressão logística binária multivariada, curva ROC para o desfecho desfavorável, teste t para amostras pareadas ou teste de Wilcoxon para comparar as variáveis contínuas ou ordinais no momento inicial (2008-2010) e no momento final (2014-2016). O nível de significância será 0,05 bicaudal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi anexado TCUD devidamente preenchido e assinado.

Foi anexado TCLE, porém o mesmo necessita revisão visando contemplar os itens recomendados pelo CEP e diretrizes vigentes.

COMENTÁRIO DO CEP: Nova versão de TCLE foi apresentada pelos pesquisadores contemplando as normativas vigentes.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359-7640 **Fax:** (51)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 854.184

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

É necessário realizar as seguintes adequações no projeto:

- 1) Rever a descrição de riscos e benefícios, tanto no projeto como no TCLE, de acordo com o descrito no campo Avaliação dos Riscos e Benefícios.
- 2) Revisar o TCLE visando contemplar as seguintes informações:
 - a) Incluir a duração da participação na pesquisa, quanto tempo em média devem durar os teste e intervenções propostos pelo estudo;
 - b) Realizar a mesma adequação de riscos e benefícios conforme comentário na pendência 1;
 - c) Informar que não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos;
 - c) Informar que todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável. No contato disponibilizado do pesquisador responsável o telefone da Instituição está desatualizado. Também sugerimos não utilizar o número pessoal de telefone celular se não há risco de maiores intercorrências pós intervenção, visando preservar a privacidade dos pesquisadores;
 - d) Informar que "o Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta";
 - e) Informar que o documento será elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores;
 - f) Deverá estar previsto no Termo espaço para o nome do participante e/ou de seu responsável legal, se aplicável, além do espaço para assinaturas (nome E assinatura). É fundamental que conste também no Termo o nome e a assinatura do pesquisador que obteve o consentimento, não necessariamente do pesquisador responsável;
 - g) Buscar substituir palavras técnicas que podem dificultar a compreensão do participante, como p.ex. morbidade, mortalidade, bronquiectasias, saturação de oxigênio.

COMENTÁRIO DO CEP: Nova versão de TCLE foi apresentada pelos pesquisadores contemplando as normativas vigentes.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
 Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (513)359-7640 Fax: (513)359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 854.184

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto de 17/10/2014, TCLE de 17/10/2014 e demais documentos submetidos até a presente data, que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Projeto cadastrado no sistema WebGPPG sob o N° 14-0590. O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG. Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

A comunicação de eventos adversos ocorridos no estudo deverá ser realizada através do Sistema GEO – Gestão Estratégica Operacional, disponível na intranet do HCPA.

PORTO ALEGRE, 01 de Novembro de 2014

Assinado por:
José Roberto Goldim
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359-7640 **Fax:** (51)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br