



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS**

**MARA RÚBIA FERNANDES DE FIGUEIREDO**

**ESTUDO MICROBIOLÓGICO DOS PACIENTES COM BRONQUIECTASIAS NÃO  
FIBROCÍSTICAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM MEDIADORES INFLAMATÓRIOS**

**FORTALEZA**

**2021**

MARA RÚBIA FERNANDES DE FIGUEIREDO

ESTUDO MICROBIOLÓGICO DOS PACIENTES COM BRONQUIECTASIAS NÃO  
FIBROCÍSTICAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas, do Departamento de Cirurgia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como aquisição parcial do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Metabolismo, Fisiologia e Biologia Celular no Estresse.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Eanes Delgado Barros Pereira

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- F491e Figueiredo, Mara Rúbia Fernandes de.  
Estudo microbiológico dos pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas e sua correlação com mediadores inflamatórios / Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo. – 2021.  
76 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2021.  
Orientação: Profa. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira.
1. Bronquiectasia. 2. Microbiologia. 3. Inflamação. I. Título.

CDD 617

---

MARA RÚBIA FERNANDES DE FIGUEIREDO

ESTUDO MICROBIOLÓGICO DOS PACIENTES COM BRONQUIECTASIAS NÃO  
FIBROCÍSTICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas, do Departamento de Cirurgia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como aquisição parcial do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Metabolismo, Fisiologia e Biologia Celular no Estresse.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Eanes Delgado Barros Pereira

Aprovada em: 30 /04 /2021

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Eanes Delgado Barros Pereira (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará-UFC

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Nataly Gurgel Campos  
Universidade Federal do Ceará-UFC

---

Prof.<sup>a</sup> Dra Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne  
Universidade Federal do Ceará-UFC

“A ciência pode purificar a religião de erros e superstições. A religião pode purificar a ciência de idolatrias e erros absolutos “

Papa João Paulo II

## AGRADECIMENTOS

Gratidão à Deus pelo presente da vida.

Agradeço aos meus pais e irmãos, em especial a minha mãe Telma de Oliveira Fernandes, pelo exemplo da incessante busca do conhecimento em qualquer idade, em qualquer momento.

Aos meus filhos João e Isabela pela compreensão e estímulo ao meu crescimento profissional e pelo ensinamento do amor incondicional.

Ao meu companheiro Fernando Lundgren por mostrar-me como é apaixonante a Pneumologia e por não medir esforços no auxílio aos meus projetos, sempre me incentivando e fazendo parte deles com a cumplicidade que norteia uma amorosa e saudável relação.

As fisioterapeutas Amanda Souza , Isabella Lomonaco e nutricionista Benedita Jales, pela parceria afetuosa e prestativa durante a pesquisa , com elas o difícil tornou-se possível, prazeroso e edificante. Gratidão pela amizade conquistada e sedimentada em um projeto conjunto.

Aos funcionários do Serviço de pacientes externos do Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes, em especial a Fernanda Bento, Zilmar Nepomuceno, Dulce Ancelmo, Marcos Gilberto, enfermeira Albeniza Mesquita, Dra Tânia Brigido e Dr Francisco Marcondes Tavares, pela compreensão da importância deste trabalho para mim, para nosso hospital e, principalmente, para nossos pacientes.

À querida orientadora Dra. Eanes Pereira, minha eterna admiração e gratidão por tantos ensinamentos e empatia. Em tempos tão difíceis como os atuais, dificuldades em concluir esse projeto foram muitas, porém todas vencidas por um comando virtuoso de suas qualidades.

Ao coordenador, Dr Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos e aos demais professores, da Pós-graduação em Ciências Médica Cirúrgica da Universidade Federal do Ceará meu agradecimento pelos ensinamentos. Às secretárias Maria Lucilene Vieira de Oliveira e Magda Maria Gomes Fontenele pela atenção e prontidão aos discentes deste programa, prestando um serviço de excelente qualidade.

Aos professores das bancas examinadoras de qualificação e defesa, Maria Tereza Aguiar Pessoa Morano, Guilherme Pinheiro Ferreira da Silva e Juliana Maria de Sousa Pinto, Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne, respectivamente, pela disponibilidade e competência no auxílio de aprimoramento deste trabalho.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Aos meus queridos pacientes portadores de bronquiectasias, que tive a honra de acompanhar em todos meus 34 anos de entrega a medicina como estudante e posteriormente como médica, em especial minha falecida avó materna Cacilda de Oliveira Fernandes, vocês são o real motivo da realização deste trabalho e de toda minha dedicação ao tema Bronquiectasias, doença por vocês vivida e combatida de forma brava e inspiradora.

A cada dia em que as dificuldades sobrepunham-se, a força e o otimismo que muitos de vocês expressaram a mim no conviver com uma doença crônica, sofrida e com poucos recursos terapêuticos, me fez enxergar muito além das dificuldades no caminhar, me fizeram buscar a tentativa de solução dos problemas, com fé e esperança em um futuro melhor. Caminhamos juntos na utilização de medicamentos com poucas evidências, mas sempre em busca de soluções, realizando o exercício da medicina em sua forma mais plena, na arte da cura, e ou no alívio do sofrimento.

Em tempos atuais de Pandemia vocês foram uma parte da minha fortaleza, da humildade e da sabedoria nesta luta diária, justamente por já entender junto a vocês o peso de uma doença com pouco recurso terapêutico e fracas evidências.

Agradeço por todos esses ensinamentos que vocês me propiciaram, principalmente o da resiliência no viver.

## RESUMO

### **ESTUDO MICROBIOLÓGICO DOS PACIENTES COM BRONQUIECTASIAS NÃO FIBROCÍSTICAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM MEDIADORES INFLAMATÓRIOS.**

MARA RÚBIA FERNANDES DE FIGUEIREDO. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Orientadora: Profa. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira.

**Introdução:** Bronquiectasia não fibrocística (BNFC) é um problema mundial crescente, com morbimortalidade elevada por inadequado controle do processo infeccioso e inflamatório brônquico crônico que rege sua fisiopatogenia. **Objetivo:** Avaliação de estudo microbiológico dos pacientes em bronquiectasias não fibrose cística e sua associação com mediadores inflamatórios. **Métodos.** Foi conduzido um estudo transversal no período de março de 2018 a outubro de 2019 em hospital terciário de referência em Fortaleza-Brasil, em pacientes com BNFC para analisar correlação de agentes microbiológicos da cultura do escarro e mediadores inflamatórios séricos: Proteína C reativa (PCR), fibrinogênio e velocidade de hemossedimentação (VHS). Os pacientes foram submetidos a espirometria, teste de caminhada de seis minutos (TC6), questionário FACED, avaliação de dispneia mMRC, índice de massa corpórea (IMC), coloração de escarro “Murray”, coleta de informações sobre etiologia da BNFC, extensão topográfica de acometimento e uso contínuo de azitromicina. **Resultados:** o estudo incluiu 112 pacientes com média de idade de  $51,6 \pm 17$  anos e a predominância foi do sexo feminino (68%). A predominância da gravidade da doença de acordo com o FACED foi de leve a moderada (83%). O valor médio de distância percorrida no TC6min foi de  $468,8 \pm 87,9$  m. VEF1% (volume expiratório forçado no primeiro segundo) e CVF% (capacidade vital forçada) apresentaram valores de  $60,4 \pm 21,8$  e  $69,9 \pm 18,5$  respectivamente. O nível de fibrinogênio sérico era  $396,1 \pm 76,3$ . O isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) foi responsável por 47 pacientes, 31 outros MPPs (microrganismos potencialmente patogênicos) isolados e 34 não MPPs. O predomínio da coloração do escarro foi mucopurulento / purulento em 77 pacientes (68%). Comparando o isolamento de PA vs MPPs vs não-MPPs, observamos que a bronquiectasia foi classificada como mais grave, o fibrinogênio sérico foi maior e o % de CVF foi menor, a expectoração foi purulenta e o uso de azitromicina a longo prazo foi mais frequente nos com isolamento de PA. Para a análise de regressão logística multivariada, os fatores independentes associados ao isolamento de PA foram Fibrinogênio > 400 (mg/dl) e expectoração purulenta “Murray”. **Conclusão:** De acordo com o estado microbiológico, foram encontrados três subgrupos diferentes de pacientes. O marcador inflamatório fibrinogênio e a cor do escarro foram capazes de prever o isolamento do PA.

**Palavras-Chave:** Bronquiectasia. Microbiologia. Inflamação.

## ABSTRACT

**MICROBIOLOGICAL STUDY OF PATIENTS WITH NON-FIBROCYSTIC BRONCHIECTASIAS AND THEIR ASSOCIATION WITH INFLAMMATORY MEDIATORS.** MARA RÚBIA FERNANDES DE FIGUEIREDO. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Médico-Cirúrgicas. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Orientadora: Profa. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira.

**Introduction:** Non-fibrocystic bronchiectasis (NFCB) is a growing global health problem with high morbidity and mortality related to the control of the chronic bronchial infectious and inflammatory process that governs its pathophysiology. **Objective:** Evaluation of a microbiological study of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and its association with inflammatory mediators. **Methods:** Cross-sectional study was carried out from March 2018 to October 2019 in a tertiary referral hospital in Fortaleza-Brazil, in patients with NFCB to analyze the correlation of sputum microbiological agents and serum inflammatory mediators: C-reactive protein (CRP), fibrinogen, ESR). The patients were submitted to spirometry, six-minute walking test (6MWT), measurement of fibrinogen, FACED questionnaire, information about azithromycin, radiological involvement was collected, and sputum were sampled. **Results:** the study included 112 patients with a mean age of  $51,6 \pm 17$  years and the predominance was female (68%). The predominance of disease severity according to FACED was mild to moderate (83%). The mean 6MWT (six-minute walking test) of  $468.8 \pm 87.9$ m, FEV<sub>1</sub>% (forced expiratory volume in the first second) and FVC% (forced vital capacity) values of  $60.4 \pm 21.8$  and  $69.9 \pm 18.5$  respectively. The serum fibrinogen level was  $396.1 \pm 76.3$ . *Pseudomonas aeruginosa* (PA) isolation accounted for 47 patients, 31 isolated other PPMs (Potentially pathogenic microorganisms) and 34 non-PPM. The predominance of sputum colour was mucopurulent/purulent in 77 patients (68%). Comparing PA isolation vs PPMs vs non-PPM, we observed that bronchiectasis was graded more severe, serum fibrinogen was higher and FCV% was lower, sputum was purulent and long-term use of azithromycin was more frequent among PA isolation. For multivariate logistic regression analysis, the independent factors associated with isolation of PA were Fibrinogen >400 (mg/dl) and “Murray” purulent sputum. **Conclusion:** According to the microbiological status, three different sub-groups of patients were found. Inflammatory markers fibrinogen and sputum colour were able to predict the isolation of PA, emphasizing the importance of routine sputum monitoring.

**Keywords:** Bronchiectasis. Microbiology. Inflammation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Algoritmo de hipotética monitorização necessária para BNFC .....	21
Figura 2 – Tratamento das BNFC – baseado em ação na sua fisiopatogenia nos eixos de perpetuação do círculo vicioso .....	29
Figura 3 – Fluxo de recrutamento dos participantes .....	38
Figura 4 – Diagrama representando o fluxo dos participantes no estudo .....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes .....	46
Tabela 2 – Isolamento de microrganismos de pacientes com bronquiectasias não fibrocística .....	47
Tabela 3 – Características dos pacientes com bronquiectasias segundo o estado microbiológico .....	48
Tabela 4 – Análise multivariada dos fatores associados ao isolamento de PA .....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPA	<i>Aspergilose bronco pulmonar alérgica</i>
ACPRC	<i>Association of Chartered Physiotherapists in Respiratory Care</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BNFC	Bronquiectasia não fibrocística
BSI	<i>Bronchiectasis Severity Index</i>
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
CV	Capacidade Vital
DA	Drenagem autógena
DP	Desvio padrão
DRC	Doenças Respiratórias Crônicas
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DTC6	Distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EMBARC	<i>European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration</i>
E-FACED	Escore de gravidade de bronquiectasias com inclusão de <b>E</b> (exacerbação último ano), <b>F</b> (VEF1), <b>A</b> (age-idade), <b>E</b> (extensão topográfica doença), <b>D</b> ( dispneia-mMRC).
FACED	Escore de gravidade de bronquiectasias com inclusão de <b>F</b> (VEF1), <b>A</b> ( age-idade), <b>E</b> (extensão topográfica doença), <b>D</b> ( dispneia-mMRC).
FC	Frequência cardíaca
FIV	Fator de inflação da variância
FMR	Força Muscular Respiratória
Fr	Frequência respiratória
HM	Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes
IBC	Infecção brônquica crônica
IC	Intervalo de confiança
mMRC	<i>Escala Modified Medical Research Council</i>
MPPs	Microorganismos potencialmente patogênico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds ratio

PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Proteína C reativa
QV	Qualidade de vida
RP	Reabilitação Pulmonar
RIBRON	Registro informatizado espanhol de pacientes com bronquiectasias
SGRQ	Questionário Saint George na doença respiratória crônica
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
T	Tempo
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TC6m	Teste da Caminhada de Seis Minutos
VC	Volume Corrente
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VEF <sub>1</sub> /CVF	Relação de VEF <sub>1</sub> sobre CVF

## SÍMBOLOS E UNIDADES

%	Porcentagem
®	Marca Registrada
cmH <sub>2</sub> O	Centímetros de água
g/dL	Gramas por decilitros
mg/dL	Miligramas por decilitros
ml	Mililitros
©	Copyright

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1</b>	<b>Bronquiectasias</b> .....	16
<i>1.1.1</i>	<i>Definição, Fisiopatologia e Etiologia</i> .....	16
<i>1.1.2</i>	<i>Epidemiologia</i> .....	18
<b>1.2</b>	<b>Avaliação das Bronquiectasias não Fibrocísticas</b> .....	19
<i>1.2.1</i>	<i>Diagnóstico</i> .....	19
<i>1.2.2</i>	<i>Infecção Brônquica</i> .....	21
<i>1.2.3</i>	<i>Inflamação Brônquica</i> .....	23
<i>1.2.4</i>	<i>Avaliação Funcional</i> .....	25
<i>1.2.5</i>	<i>Avaliação Nutricional</i> .....	28
<i>1.2.6</i>	<i>Escore de gravidade</i> .....	28
<b>1.3</b>	<b>Abordagem terapêutica nas Bronquiectasias não Fibrocísticas</b> .....	27
<i>1.3.1</i>	<i>Tratamento Clínico</i> .....	30
<i>1.3.2</i>	<i>Fisioterapia Respiratória e Reabilitação Pulmonar</i> .....	32
<i>1.3.3</i>	<i>Tratamento Cirúrgico</i> .....	33
<b>1.4</b>	<b>Justificativa e Relevância</b> .....	33
<b>1.5</b>	<b>Hipótese</b> .....	33
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	35
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	35
<b>2.1</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	35
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	35
<b>3.1</b>	<b>Aspectos Éticos–Legais</b> .....	35
<b>3.2</b>	<b>Tipo, local e período de estudo</b> .....	36
<b>3.3</b>	<b>Critérios de inclusão</b> .....	36
<b>3.4</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	37
<b>3.5</b>	<b>Delineamento do estudo</b> .....	37
<b>3.6</b>	<b>Desfechos clínicos e variáveis estudadas</b> .....	39
<i>3.6.1</i>	<i>Desfechos primários e secundários</i> .....	39
<i>3.6.2</i>	<i>Definição das variáveis</i> .....	39
<i>3.6.2.1</i>	<i>Microbiologia</i> .....	39

	15
3.6.2.2 <i>Visual das Cores de escarro “Murray”</i> .....	41
3.6.2.3 <i>Marcadores inflamatórios</i> .....	41
3.6.2.4 <i>Espirometria, TC6m e mMRC</i> .....	41
3.6.2.5 <i>IMC</i> .....	42
3.6.2.6 <i>FACED score</i> .....	43
3.7 <b>Cálculo do tamanho amostral</b> .....	43
3.8 <b>Análise estatística</b> .....	44
4 <b>RESULTADOS</b> .....	44
5 <b>DISCUSSÃO</b> .....	49
5.1 <b>Limitações e vantagens do estudo</b> .....	54
5.2 <b>Implicações clínicas</b> .....	54
6 <b>CONCLUSÃO</b> .....	55
<b>REFERÊNCIA</b> .....	56
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	65
<b>APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA</b> .....	67
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA</b> .....	72
<b>ANEXO B – CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO EM REVISTA CIENTIFICA</b> .....	76

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Bronquiectasias

Diferente da Bronquiectasia causada pela Fibrose Cística (FC), amplamente estudada, a conhecida como Bronquiectasia não fibrocística (BNFC) foi negligenciada no passado, tendo sido conhecida como “A Doença Orfã ” ( BARKER, 2002; MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2005a; PASTEUR *et al*, 2010). Na última década ocorreu interesse científico crescente e significativo (POLVERINO *et al* , 2017; PEREIRA *et al* 2019; HILL *et al*, 2019).

As BNFC são consideradas a terceira causa mundial de doença brônquica inflamatória, apenas superada pela Asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2018c).

Apesar da seriedade do problema e do interesse científico vigente ainda é limitado o conhecimento sobre os custos econômicos, peso social, epidemiologia e a fisiopatogenia da BNFC (SEITZ *et al*, 2010; CHANG *et al*, 2015) . Por ser uma doença heterogênea e com inúmeras causas, vem sendo considerada como a evolução final de várias doenças e/ou condição síndrome com inúmeros fenótipos manifestos, havendo dessa forma uma clara ausência de recursos terapêuticos personalizados que a mesma requer (ALIBERTI *et al*, 2016; CHALMERS *et al*, 2018; MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2021b).

#### 1.1.1 Definição, Fisiopatogenia e Etiologia

Bronquiectasia é uma doença inflamatória brônquica crônica com dilatação irreversível da luz brônquica. Clinicamente apresenta-se através de tosse produtiva prolongada com exacerbações recorrentes. Podendo ocorrer infecção brônquica crônica (IBC) e declínio progressivo da função pulmonar, ambos podendo levar a uma deterioração na qualidade de vida e aumento da morbidade e mortalidade (MARTINEZ-GARCIA *et al* 2005b; 2007; 2020; POLVERINO *et al*, 2017; HILL *et al*, 2019)

Devido a pluralidade de sua apresentação clínica e evolução quanto a extensão dos danos estruturais, assim como, a predisposição para infecção brônquica, hemoptise e exacerbações, a BNFC assume o papel de doença complexa. Esses fatores são ainda agravados por características individuais dos pacientes e etiologias diversas (LOPES *et al*, 2015; GAO *et al*, 2016; ARAUJO *et al*, 2017; POLVERINO *et al*, 2017; PEREIRA *et al*, 2019; MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2021).

Sua fisiopatogenia remete ao acúmulo de secreção em pequenas vias aéreas, que funcionaria como um nicho ecológico, com persistência e proliferação de agentes infecciosos induzindo a uma contínua inflamação levando a lesão brônquica. Essa luz brônquica dilatada e inflamada propiciaria a presença de agentes infecciosos e conseqüentemente mais inflamação, infecção e mais lesão de vias aéreas, a secular teoria que ficou conhecida como “Círculo Vicioso” (COLE ,1986; FIGUEIREDO, 2012; MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2017; POLVERINO *et al*, 2017).

A etiologia seria o gatilho inicial ao “Círculo Vicioso”, sendo estas: específicas, multicausais e nem sempre conhecidas (COLE , 1986; MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2021b)

A BNFC pode ser causada por diferentes etiologias: pós-infecciosa, DPOC, asma, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), imunodeficiências, discinesia ciliar primária, doenças com componente inflamatório sistêmico , entre outras. Algumas BNFC apesar de toda a investigação etiológica disponível realizada não se consegue identificar a causa específica, sendo descritas como idiopáticas (GAO *et al*, 2016; JIN *et al*, 2016; ARAUJO *et al*, 2017, BUENO *et al*, 2018).

Muitas doenças podem levar ao desenvolvimento de bronquiectasias e exercer influência nas manifestações clínicas da doença, evolução e prognóstico. Sendo considerada por alguns autores a via final de várias doenças e não apenas uma doença propriamente dita (ALTENBURG *et al*, 2015; LONNI *et al*, 2015; FIGUEIREDO, 2012).

As etiologias podem variar também de acordo com a geografia e etnia. Nos países em desenvolvimento da América do Sul, Asia e África, a causa predominante é a pós-infecciosa, enquanto na Europa é a causa idiopática e nos Estados Unidos da América (EUA) é a micobactéria não tuberculose (MNT) (GAO *et al*, 2016; CHANDRASEKARAN *et al*, 2018).

Registro ou Banco de dados informatizados regional de pacientes portadores de BNFC são importantes ( POLVERINO *et al*, 2017, PEREIRA *et al*, 2019). O Brasil até o momento não possui registro nacional de BNFC.

O Registro europeu de bronquiectasias (EMBARC) coletou dados de 23 centros europeus de bronquiectasias. A etiologia mais frequente foi idiopática, seguido por pós-infecciosa, e uma alta proporção de pacientes teve diagnóstico de imunodeficiências, ABPA, infecção por MNT e deficiência de alfa-1 antitripsina (CHALMERS *et al*, 2017b).

O Registro Americano de BNFC recrutou 1.826 pacientes de 13 centros, sendo encontrado um alto predomínio de mulheres (79%) e uma presença notável de história de Micobactéria Não Tuberculose (MNT). Sendo destacado algumas características dos pacientes

com MNT em comparação com os demais: eram maiores de idade, uma proporção maior de mulheres, prevalência mais baixa de *P. aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, e a presença de refluxo gastroesofágico (RGE) (AKSAMIT *et al*, 2017).

Martinez-Garcia *et al*, 2021a publicou o Registro informatizado espanhol de pacientes com bronquiectasia (RIBRON), que coletou dados de 2015 a 2019 de pacientes com BNFC, as etiologias mais frequentes foram pós-infecciosa, idiopática e secundária à DPOC e Asma. Dois terços dos pacientes eram mulheres, e estas apresentavam suas próprias características específicas, bem como menor gravidade do que os homens.

Dhar *et al*, 2019 realizou interessante estudo comparativo entre pacientes de 31 Centros de bronquiectasias da Índia, foi realizado, com os 2.596 pacientes do Registro EMBARC, com importantes achados nesta população; eram mais jovens, mais frequentemente do sexo masculino, etiologia mais encontrada foi pós-tuberculose e observava-se maior percentual de infecção brônquica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

As principais doenças genéticas associadas a BNFC incluem discinesia ciliar primária, deficiência de alfa 1-antitripsina, imunodeficiências primárias ou outras doenças raras como a síndrome de Williams Campbell e a síndrome de Marfan. Nas crianças encontramos presença de infecções respiratórias com bronquiolites, imunodeficiência primária e secundária, discinesia ciliar e má formações congênitas como causas de BNFC. (CHALMERS *et al* 2018b).

Existe consenso para se investigar causas de bronquiectasia que obtém benefício com um tratamento específico como: MNT, Imunodeficiência primária, ABPA, RGE e deficiência de alfa-1 antitripsina (HILL *et al*, 2019; MARTINEZ *et al*, 2018a; POLVERINO *et al*, 2017; PEREIRA *et al*, 2019). Na série de Oliveira *et al*, 2017; 13,6% dos pacientes com BNFC apresentaram etiologia que necessitavam de tratamento específico, enquanto outros estudos como de Lonni *et al*, 2015; encontrou 19,3% dos casos.

### **1.1.3 Epidemiologia**

Conhecida como Doença Orfã no passado, o interesse pela bronquiectasia vem aumentando devido ao aumento progressivo em sua prevalência como resultado do envelhecimento da população em geral, com maior risco de apresentar a doença (a presença de fatores associados como dificuldade de deglutição, infecções respiratórias prévias e distúrbios da fisiologia respiratória dificultando os mecanismos de limpeza a modificação de microbiota por microaspirações de nasofaringe; também, em decorrência da melhoria no seu diagnóstico, com a utilização mais abrangente da tomografia de alta resolução (TCAR); assim como, devido

a sua alta morbidade, mortalidade e a subsequente demanda por recursos. Sua prevalência real é desconhecida e modifica entre países (AKSAMITI *et al*, 2017; MARTINEZ *et al*, 2018a, POLVERINO *et al*, 2017; GUAN *et al*, 2019).

BNFC encontra-se muito distante de ser “doença orfã” quando se pensa em prevalência, tendo sido descrita prevalência atual entre 65 a 566,1 para cada 100.000 habitantes na Europa e América do Norte, e de 1.200 em cada 100.000 habitantes na China (GUAN *et al*, 2019).

Goemine *et al*, 2019 realizou revisão sistemática sobre o custo econômico das BNFC entre os anos de 2001 e 2016. Foram incluídas 26 publicações. Nos EUA o custo anual por paciente nos em dois estudos foram de 2.319 e 5.681 dólares, sendo a média anual de internação por paciente em seis estudos foi de 0,3-1,3 e a duração da internação avaliada em 12 estudos ficou entre 2 a 17 dias. Em outro estudo espanhol avaliado, observaram maior custo se o paciente apresentava mais que duas exacerbações ao ano, com custo anual médio de 7520 euros versus 3892 euros para pacientes não exacerbadores. Outros dois estudos americanos, incluídos, observaram custo incrementado em hospitalização de 31.551 mil dólares para 56.499 mil dólares se *Pseudomonas aeruginosa* fosse o microorganismo envolvido.

Diehl *et al*, 2019 avaliou o impacto das BNFC comparando-a com outras doenças pulmonares crônicas, em estudo prospectivo durante três anos na Alemanha, tendo revelado que as BNFC foram três vezes mais onerosas financeiramente que outras doenças pulmonares. Despesas com uso de antibióticos foram 5 vezes maiores. Observaram também maior período de afastamento do trabalho destas, e mortalidade 26% maior.

No Brasil os dados existentes no sistema DATASUS do ano de 2019, mostram internamentos na ordem de 0,3/100.000 com mortalidade de 0,2/100.000. Não existindo conhecimento da prevalência e custos das BNFC em nosso país (PEREIRA *et al*, 2019).

## **1.2 Avaliação e monitorização das Bronquiectasias não fibrocísticas**

### **1.2.1 Diagnóstico**

A avaliação da presença de dilatações brônquicas irreversíveis no diagnóstico de BNFC, antes de 1980, era função da broncografia. Posteriormente seu diagnóstico tornou-se mais preciso e não invasivo com a chegada da Tomografia de Tórax de Alta Resolução (TCAR), de modo que esse é o exame necessário e suficiente para confirmar ou excluir o diagnóstico após a suspeita clínica de tosse crônica com expectoração, episódios recorrentes de infecções respiratórias e/ou hemoptise. (FIGUEIREDO, 2011; PEREIRA *et al*, 2019)

TCAR é atualmente o padrão ouro para o diagnóstico de bronquiectasia, sendo aconselhável padrões definidos de diagnóstico, com a avaliação de sua morfologia, extensão e progressão. Sendo um exame útil para tomar decisões terapêuticas e diagnosticar condições coexistentes (POLVERINO *et al* 2017; MARTINEZ-GARCIA *et al* 2018a)

A morfologia proposta por Reid em 1950, estabelece grupos baseados em padrões anatômicos, como bronquiectasias cilíndricas, císticas e varicosas, sendo que referida morfologia não é útil para determinar etiologia, tratamento ou prognóstico.

A localização e extensão das bronquiectasias são achados que podem estar associados com sua etiologia e sintomas, bem como com a frequência de exacerbações e o risco de morte. Assim, o número de lobos afetados é um dos parâmetros incluídos nos sistemas de prognóstico multidimensional que foram desenvolvidos nos últimos anos para avaliar gravidade das BNFC (CHALMERS *et al*, 2014; MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2014)

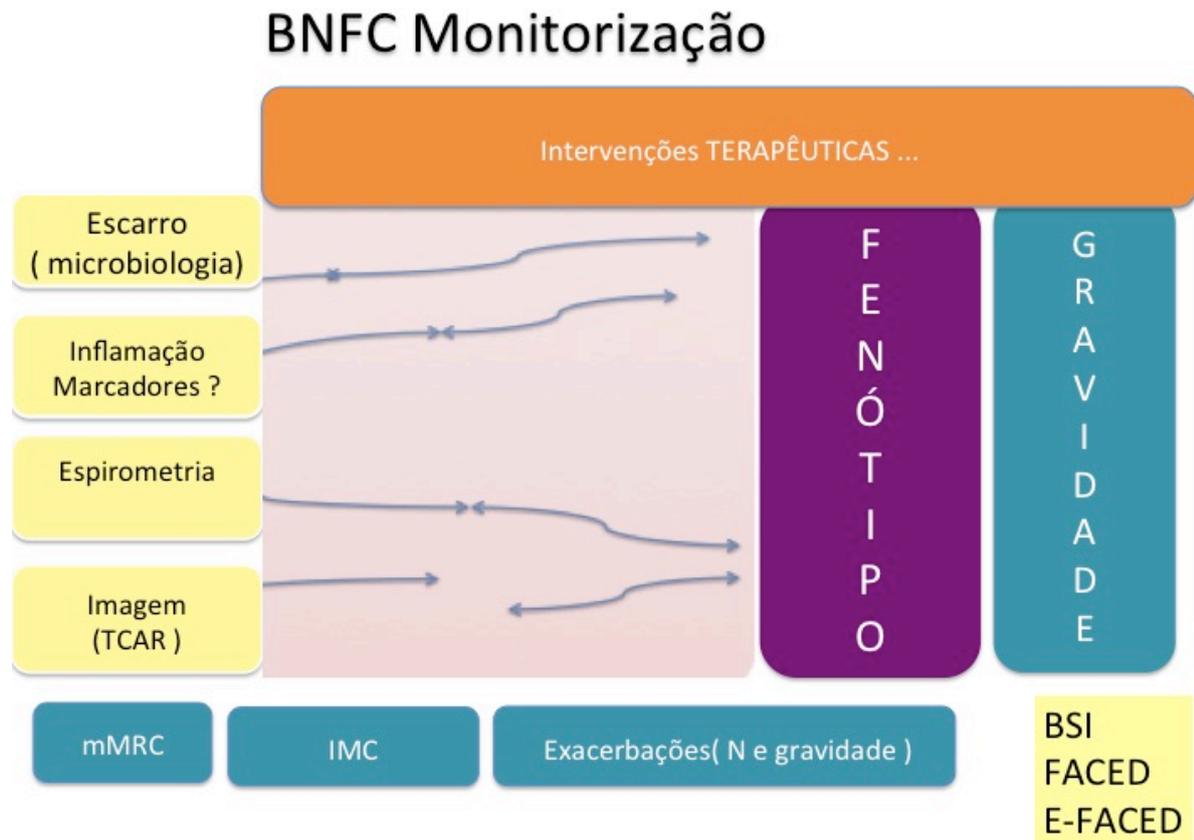
Etiologias de BNFC são sugeridas em algumas situações a partir de análise de imagem correlacionada com dados clínicos. Bronquiectasia nas bases pulmonares frequentemente encontramos nas formas idiopáticas, associadas com DPOC ou aspiração. Presença das mesmas em lobo médio e língula podemos pensar em discinesia ciliar primária, e se referida topografia de bronquiectasias ocorrer em mulheres jovens e magras podemos pensar em MNT. A bronquiectasia central pode também estar associada a ABPA. Se além de central apresentarem achados de traqueobroncomegalia tem-se o diagnóstico de síndrome de Mounier-Kuhn. Sendo que bronquiectasias nos lobos superiores sugerem fibrose cística ou etiologia pós-tuberculose. (BUENO *et al*, 2018; PEREIRA *et al*, 2019).

Araújo *et al*, 2017 propôs interessante algoritmo com dados de investigação etiológica das BNFC com ponto de partida em achados na TCAR que visa auxiliar na redução de etiologias que permanecem como causa idiopática que variam entre 26 a 74% das vezes.

Diagnosticar precocemente bronquiectasias e iniciar imediato acompanhamento e monitorização do processo infeccioso, inflamatório, funcional, estado nutricional, extensão de comprometimento e gravidade da doença é uma real necessidade, pois esses dados impactarão diretamente na expressão fenotípica, na recomendação do melhor arsenal terapêutico basal, tratamento individualizado e conseqüentemente no seu prognóstico. ( Figura 1).

Figura 1 Algoritmo de hipotética monitorização necessária para BNFC

Fonte : próprio autor



### 1.2.2 Infecção brônquica

Infecção brônquica está frequentemente presente em pacientes com bronquiectasia. A inflamação está estreitamente associada à infecção bacteriana e pode ser responsável pela destruição das vias aéreas e perda da função pulmonar. *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa* (PA) são as bactérias potencialmente patogênicas mais comuns na bronquiectasia (O'DONNELL *et al*, 2008). Os efeitos do PA na destruição das vias aéreas podem ser indiretamente refletidos pela perda de função pulmonar (MARTINEZ-GARCIA *et al*. 2007).

A maioria dos estudos publicados sobre este assunto envolve diversidade de possíveis agentes e de microrganismos potencialmente patogênicos (MPPs) isolados (KING *et al*, 2007; ROGERS *et al*, 2013).

Microbioma é definido como o material genético combinado de todos os microrganismos em um ambiente. No corpo humano diversos microrganismos interagem

com o hospedeiro e entre si , produzindo importante efeito na saúde e na doença. Acredita-se que o microbioma seja regido por vários fatores modificadores como imigração e controle da eliminação microbiana. Nas bronquiectasias favorecem tais mudanças fatores individuais da doença do paciente como localização anatômica das bronquiectasias, fatores ambientais como exposição em ambientes hospitalares e fatores microbianos como exemplo a virulência, aderência epitelial do microorganismos e formação do biofilme destes, característica esta última atribuída ao *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Quanto mais grave a doença, menor a diversidade bacteriana do seu microbioma ( RICHARDSON *et al*, 2019).

Vários estudos têm mostrado que a presença de PA nas vias aéreas, especialmente nas formas sintomáticas de infecção brônquica crônica (IBC) , propicia maior frequência das exacerbações, mais hospitalizações, pior função pulmonar, pior qualidade de vida, maior necessidade de tratamento com antibiótico específico e maior mortalidade (MURRAY *et al*, 2009b; CHALMERS *et al*, 2012 ; MC DONELL *et al*, 2015; FINCH *et al* 2015; MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2020; WANG *et al*, 2021).

Alguns aspectos-chave permanecem ainda pendentes de esclarecimento, como a história natural de pacientes com IBC assintomático devido a PA, e o endótipo subjacente a este fenótipo, uma vez que, ainda não é conhecido se a infecção por PA é a causa ou a consequência deste pior prognóstico. (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2021b).

A importância de identificar uma infecção potencial com PA em pacientes com bronquiectasia é refletida nas pontuações dos novos escores de gravidade, como FACED, escore (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2014). O FACED e E-FACED escore leva em consideração a presença de colonização crônica por PA como fator de gravidade (DE LA ROSA *et al*, 2018).

Algumas definições vem sendo utilizada no contexto infecção brônquica em pacientes portadores de bronquiectasias: 1) Primo-infecção: quando uma primeira cultura positiva é identificada para um MPPs que não foi isolado em exames periódicos prévios 2) Infecção brônquica intermitente: quando resultados de cultura para um determinado MPPs apresentam-se ora positivos ora negativos em amostras coletadas com intervalos de pelo menos 1 mês após uma primo-infecção 3) Infecção brônquica crônica: quando duas ou mais culturas positivas para o mesmo MPP são encontradas em um período de 12 meses em amostras coletadas com intervalos de pelo menos 3 meses 4) Erradicação: quando um determinado MPP deixa de ser identificado em ao menos duas amostras consecutivas coletadas com intervalo de pelo menos 1 mês num período de 6 meses. (PEREIRA *et al*, 2019; MARTINEZ-GARCIA, 2018b).

A presença de IBC nos pacientes do ambulatório de bronquiectasias do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes foi avaliada, durante estudo de validação do escore de gravidade FACED na América Latina, confirmada por mais de uma cultura positiva nos últimos seis meses, mostrou a presença de PA em 26,7% dos pacientes (ATHANAZIO *et al*, 2017), porém dados referentes a marcadores de inflamação e coloração do escarro não foram avaliados neste estudo.

Presença de bactérias patogênicas em via aérea inferior destes pacientes poderá ser previsto pela coloração do escarro segundo escala de (MURRAY *et al.*, 2009b). O conhecimento sobre a infecção por PA e métodos clínicos úteis para distinguir de outros MPPs permanecem insuficientes.

### **1.2.3 Inflamação brônquica**

Em pacientes com IBC, exacerbações e inflamação conduzem a um ciclo vicioso que resulta em lesão pulmonar dos brônquios e do parênquima pulmonar. Este modelo proposto por Cole em 1986 não é bem compreendido em termos da biologia subjacente, mas inclui déficits na depuração mucociliar e imunidade inata e adaptativa. Com amplificação dos processos de lesão após dano anatômico aos brônquios, levando à piora progressiva da fisiologia pulmonar e com aumento de sintomas associado a exacerbações (COBAN *et al*, 2017).

A resposta imune do hospedeiro à infecção é principalmente neutrofílica e as proteases derivadas dos neutrófilos são deletérias e resultam em dano pulmonar adicional, amplificando um ciclo recorrente. A bronquiectasia é caracterizada por inflamação, portanto, das vias aéreas acompanhada por uma predominância de neutrófilos, aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução de citocinas anti-inflamatórias, que provocam liberação prolongada de radicais livres de oxigênio, favorecendo dano tecidual permanente e elevando os níveis de marcadores inflamatório, mesmo em momentos em que não estejam na fase de exacerbação da doença (WILSON *et al*, 1998; FUSCHILLO, 2008; NATHAN, 2002).

A inflamação sistêmica é relevante na progressão da BNFC, e pode estar associada a mais eventos adversos e evolução grave. Alguns marcadores inflamatórios tem sido utilizados para sua avaliação, como dosagem de interleucinas, fator alfa de necrose tumoral, Proteína C reativa (PCR), fibrinogênio e elastase neutrofílica (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2008; O'DONELL, 2008; COBAN *et al*, 2017; CHALMERS *et al*, 2017; MENEDEZ *et al*, 2020).

A Velocidade de Hemossedimentação (VHS) é a distância de sedimentação dos eritrócitos durante uma hora em uma amostra de sangue venoso e pode ser utilizada na avaliação de processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos e resposta à terapêutica instituída. Possui baixa sensibilidade, não sendo apropriado para triagem de doenças. O VHS já foi avaliado como marcador de inflamação em doenças pulmonares supurativas como a tuberculose, em bronquiectasias o tema foi pouco abordado ( OLIVEIRA et al, 2015 ). A PCR é mais sensível do que a VHS, com isso reflete uma alteração mais rápida na condição do paciente. Níveis elevados de fibrinogênio geram falso aumento da VHS (SANTOS *et al* 2000; WILLIAMSON; SNYDER, 2016).

A albumina, globulina e transferrina, são exemplos de proteínas de fase aguda que diminuem sua concentração diante de uma infecção, já a proteína C-reativa (PCR), fibrinogênio, aumentam sua concentração. Esse processo ocorre devido os altos níveis de citocinas, tais como a Interleucina-6 que estimula os hepatócitos a aumentarem ou diminuir a produção dessas proteínas. Outro fato relevante é que induzem um rápido aumento na concentração plasmática de muitos componentes do sistema de complemento, estimulam a quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos para o local da lesão (GABAY; KUSHNER, 1999; TRACEY *et al*, 2008).

A PCR é produzida pelo fígado em resposta à infecção ou lesão quando estimulados pela citocina, com isso é útil para a detecção e avaliação de infecções, lesão tecidual e distúrbios inflamatórios. Os níveis plasmáticos começam a aumentar dentro de 4 a 6 horas após a lesão tecidual inicial e continuam aumentando no decorrer de 24 a 48 horas. Essa proteína permanece elevada durante a resposta de fase aguda e retorna a seus valores normais com a restauração da estrutura e função do tecido. Porém, seus valores elevados são inespecíficos (KIM *et al*, 2009; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; WILLIAMSON; SNYDER, 2016). Estudos mostram que níveis elevados de PCR estão associados com quadros de exacerbação, aumento de mortalidade e declínios rápidos de Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) em pacientes portadores de BNFC (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2007).

A PCR, fibrinogênio, interleucina-6 e 8, fator de necrose tumoral alfa já se mostraram, entretanto, aumentados nos pacientes com doença pulmonar crônica, mas sua concentração está mais elevada nas exacerbações, diminuindo após o tratamento. Outro fator interessante é que as concentrações dos mediadores inflamatórios estão regularmente mais altas nos pacientes grandes exacerbadores, aqueles que apresentam mais de três exacerbações por ano (JONES *et al*, 2009).

O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada no fígado, modificada pela trombina, transformando-se em coágulo visível de fibrina. Consiste em uma proteína de coagulação e de fase aguda, pois sua concentração no sangue aumenta rapidamente em resposta a processos inflamatórios (SONG, 2006; WILLIAMSON; SNYDER, 2016). O principal determinante dos níveis de fibrinogênio é a idade, a sua variação sérica aumenta paralelamente à faixa etária (ASSANELLI *et al*, 2002; NASCETTI *et al*, 2001). O tabagismo, por outro lado, é o segundo fator fortemente associado ao fibrinogênio (ASSANELLI *et al*, 2002; ELIASSON *et al*, 1995). Possíveis explicações para tal fenômeno consistem na reação inflamatória, lesão endotelial, fibrinólise diminuída e ativação plaquetária induzida pelo tabagismo (DE MAAT *et al*, 1996). A concentração do fibrinogênio pode estar elevada em qualquer condição que cause danos ou inflamação do tecido, embora não seja específica. Normalmente, essa elevação é temporária, retornando ao normal após a doença subjacente ser resolvida (AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY, 2021). Existem poucas informações sobre a relação entre os níveis de fibrinogênio plasmático e a função do pulmão, mas acredita-se que a inflamação crônica de baixo grau sistêmico comprometa também o tecido pulmonar (SIN; MAN *et al*, 2003).

Ainda pouco estudado, o fibrinogênio avaliado em um estudo demonstrou aumento deste, da PCR e de leucócitos em indivíduos com bronquiectasia com colonização bacteriana (ERGAN; CÖPLÜ *et al* 2011). Em pesquisa mais recente realizada por Saleh *et al* 2017, foi observado associação dessa variável com a idade, VEF<sub>1</sub> e colonização por *Pseudomonas Aeruginosa* (PA).

É importante ressaltar que existe uma heterogeneidade na análise dos marcadores inflamatórios dos pacientes com Bronquiectasias, mesmo levando em consideração a etiologia e gravidade (SALEH *et al*, 2017). Estudos que identifiquem grupos homogêneos de pacientes podem auxiliar na abordagem individualizada (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2021b).

#### **1.2.4 Avaliação Funcional**

Dos testes de função pulmonar, destaca-se a espirometria como o mais utilizado para fornecer informações objetivas do diagnóstico de doenças pulmonares, estadiamento, prognóstico e monitoramento da saúde respiratória. Eles permitem a correlação dos sintomas com dados objetivos e reprodutíveis (GRAHAM *et al*, 2019; SBPT, 2002).

A Espirometria é definida como uma avaliação fisiológica, que mensura os volumes e capacidades pulmonares e os relacionam com o tempo. A medida mais relevante para essas

indicações do teste é fornecida por meio da manobra de Capacidade Vital Forçada (CVF), que é a mensuração do volume exalado de forma mais vigorosa e completa possível a partir de uma inspiração completa (GRAHAM *et al*, 2019).

A alteração funcional mais frequente na BNFC é uma obstrução crônica ao fluxo aéreo e não reversível (com CVF normal ou ligeiramente reduzida) mais pronunciado em pacientes fumantes ou com DPOC. Padrões mistos podem aparecer em formas pós-tuberculosa, fibrótica ou destrutiva, sendo o padrão restritivo puro pouco frequente (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2016). Nas doenças mais avançadas, com maior destruição do parênquima pulmonar, pode-se observar reduções significativas da CVF e dos fluxos terminais (HILL *et al*, 2019; POLVERINO *et al*, 2017).

Fatores independentes de deterioração na função pulmonar em um grupo de 76 pacientes com bronquiectasia em 2 anos de acompanhamento foram IBC por PA, alta frequência de exacerbações graves e maior inflamação sistêmica. (MCDONNEL *et al*, 2015).

Martinez-Garcia *et al*, 2020 seguiram pacientes com BNFC durante um ano e observaram que os com IBC por PA apresentavam uma queda maior no VEF1 anual, quando comparados com os sem IBC 123,3 mL por ano [-5,53%] versus 30,8 mL por ano [-1,38%], respectivamente.

Em outro grande estudo, envolvendo uma coorte espanhola de 2047 pacientes, avaliaram função pulmonar de pacientes com BNFC em relação a etiologias diversas como bronquiectasias pós-infecciosa e aquelas associadas à asma e, mais particularmente, aqueles secundários à DPOC apresentava pior função pulmonar. Os fatores de risco associados a função pulmonar reduzida foram sexo feminino, maior idade, menor índice de massa corporal (IMC) e presença de ICB. A etiologia relacionada a melhor função pulmonar foram imunodeficiência primária e idiopática (OLIVEIRA *et al*, 2017).

Um fator significativo na deterioração do VEF1 é a existência de exacerbações, especialmente naqueles pacientes com mais de três exacerbações ao ano, apresentando a maioria desses pacientes VEF1 menor que 70% (CHALMERS *et al*, 2018a).

Outros fatores que impactam negativamente no VEF<sub>1</sub> e na CVF são maior idade, sexo feminino, menor índice de massa corporal, número de lobos acometidos, alta frequência de exacerbações graves, maior inflamação sistêmica e as infecções bacterianas crônicas, em especial as que são ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa* (PA), frequentemente presentes nessa afecção, que contribuem para a manutenção do ciclo vicioso de inflamação, destruição

progressiva das vias aéreas, exacerbação e perda da função pulmonar (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2007; O'DONNELL, 2008; GUAN *et al*, 2014; OLIVEIRA *et al*, 2017).

Nas pontuações de gravidade para bronquiectasia, o valor de % VEF<sub>1</sub> assume grande importância no escore total nos casos com VEF<sub>1</sub> ≤ 50% (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2014; CHALMERS *et al*, 2014).

Segundo Roberts *et al* (2000), a presença de dispneia detectada pela escala *Modified Medical Research Council* (mMRC) e a extensão das Bronquiectasias na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) estão correlacionadas com a redução do VEF<sub>1</sub>. Essa variável possui valor prognóstico para mortalidade desses pacientes (PASTEUR; BILTON; HILL, 2010).

As doenças respiratórias crônicas estão comumente associadas a fatores que repercutem negativamente na capacidade de exercício, como: sedentarismo, hipóxia, inflamação local e sistêmica, havendo hipotrofia, intensificação do estresse oxidativo, aumento de proteólise muscular, apoptose de células musculares, aumento da ação de quimiorreceptores e estímulo da produção de lactato (EVANS; MORGAN, 2014).

A avaliação da capacidade de exercício desses pacientes é essencial e possuem como indicação: avaliar e quantificar a intolerância ao exercício; avaliar as respostas fisiológicas e alterações relacionadas à realização da atividade física; avaliar efeitos de intervenções; base para a prescrição de treinamento físico; predizer prognóstico de eventos cardiovasculares e mortalidade (CORREIA *et al*, 2021; HERNANDES; KARSTEN, 2014).

O TC6m é um teste individualizado, que avalia a capacidade de exercício submáxima, pois é solicitado aos indivíduos testados que eles caminhem o mais longe possível em 6 minutos ao longo de um corredor plano, e ao final, a distância percorrida é registrada. Durante a execução os pacientes determinam a sua própria velocidade de caminhada, mas recebem instruções padronizadas e incentivos durante sua aplicação (ATS, 2002; HOLLAND *et al*, 2014). Em pacientes com Bronquiectasias, observa-se que quanto menor é a distância percorrida durante o TC6m, menor será qualidade de vida relacionada a saúde (WILSON *et al*, 1997), VEF<sub>1</sub> e CVF (LEE *et al*, 2009) e maior será a mortalidade desses indivíduos (HSIEH *et al*, 2017).

Com isso, o Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas recomenda realizar espirometria com o uso de broncodilatador a cada 6 meses em pacientes com esse diagnóstico e o TC6m anualmente (PEREIRA *et al*, 2019)

### **1.2.5 Avaliação nutricional**

A desnutrição é encontrada em alguns pacientes com bronquiectasias sendo frequentemente relacionada à gravidade de doença, valores baixos de albumina também são implicados e ao processo inflamatório. O Índice de Massa Corpórea (IMC) é levado em consideração com preditor de gravidade e necessário seguimento, evitando-se a desnutrição. (CHALMERS *et al.*, 2014).

### **1.2.6 Escores de gravidade**

Bronquiectasia é uma doença complexa pois envolve fatores ambientais e fatores relativos aos próprios pacientes; esta combinação às vezes dá origem a uma evolução em tempos de apresentação diferente, as vezes até inesperadamente e desproporcional. É uma doença heterogênea e nem todos as variáveis que a caracterizam aparecem em todos os pacientes ao mesmo tempo, levando a ótimas ou inadequadas condições clínicas, radiológicas, microbiológicas e, portanto, variabilidade prognóstica (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2021b).

Maior conhecimento da progressão clínica da BNFC tem ocorrido nas últimas décadas. Com a elaboração de escores de gravidade que permitem a classificação e prognóstico e, portanto, um melhor seguimento dos pacientes classificando as doenças como leve, moderada e grave ( PEREIRA *et al*, 2019; GRUFFYDD-JONES *et al*, 2019 ).

Escore de gravidade FACED e Bronchiectasis Score Index (BSI) consideram a presença de infecção brônquica crônica (IBC) por PA entre outros dados como: função pulmonar por valor % de VEF1, número de lobos acometidos , idade do paciente, índice de dispneia por mMRC. A etiologia de bronquiectasias, entretanto, não foi relacionada nestes à gravidade desta doença (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2014; CHALMERS *et al*, 2014).

O escore E-FACED foi criado como adaptação do FACED escore incluiu exacerbação grave no último ano as demais variáveis do FACED e mostrou-se capaz de prever, além da mortalidade, o risco de exacerbação (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2017).

Recomenda-se calcular um escore de gravidade e a estimativa de prognóstico ao diagnóstico do paciente com bronquiectasias. A obtenção periódica do escore (anualmente, por exemplo) auxilia no manejo terapêutico (PEREIRA *et al*, 2019)

Até o presente momento os escores FACED e E-FACED estão validados para a população brasileira (ATHANAZIO *et al*, 2017 ; PEREIRA *et al*, 2019).

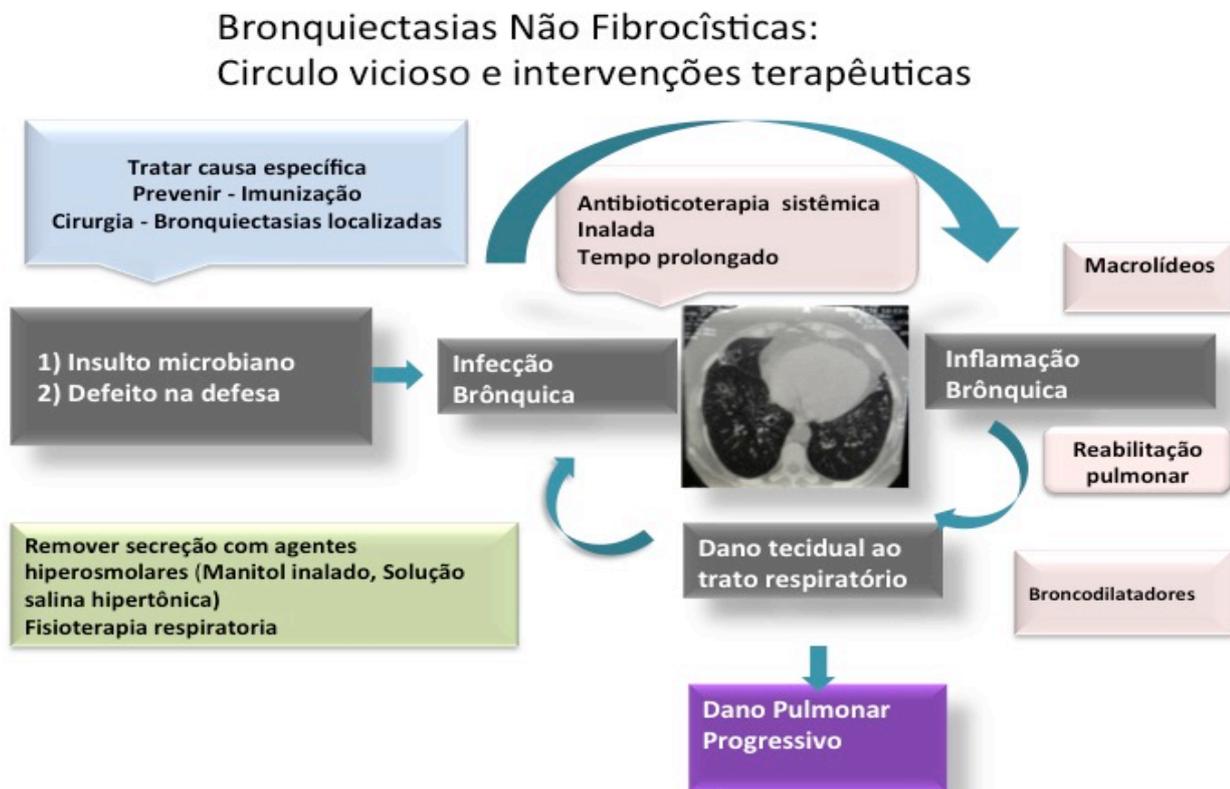
### 1.3 Abordagem terapêuticas nas bronquiectasias não fibrocísticas

A Abordagem terapêutica das BNFC visa fragilizar os elos de perpetuação do círculo vicioso da doença. Sendo cada arsenal terapêutico utilizado com esse objetivo em relação a infecção – inflamação – dano estrutural difuso (Figura 2).

O tratamento da bronquiectasia tem por maior objetivo a redução de episódios de exacerbações futuras. O controle de fatores como infecção crônica, melhora da limpeza mucociliar e suporte nutricional são de importância para a melhora do prognóstico (PEREIRA et al, 2019). Quando o tratamento clínico não controla a redução de sintomas e exacerbações, eleva-se o número de internações hospitalares agravamento de sintomas incluindo sangramento de vias aéreas, conduzindo a um aumento da morbidade e mortalidade (ALTENBURG *et al*, 2015).

Figura 2. Tratamento das BNFC baseado em ação na sua fisiopatogenia nos eixos de perpetuação do círculo vicioso.

Fonte : próprio autor



Por ser uma condição de manejo complexo, associada a diversas causas e com grande heterogeneidade clínica, consensos e diretrizes internacionais e mais recentemente

nacional foram criados abordando tópicos como : tratamento de causas subjacentes e específicas das BNFC, educação para pacientes e parentes, terapia inalada hiperosmolar, anti-inflamatórios, antibióticoterapia , broncodilatadores , higiene de vias aéreas com fisioterapia respiratória e reabilitação pulmonar, além de situações específicas como o tratamento cirúrgico e prevenção com vacinações anti-influenza e a antipneumocócica são indicadas (CHANG *et al*, 2015; GRUFFYDD-JONES *et al*, 2019; HILL *et al*, 2019; POLVERINO *et al*, 2017; MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2018b; PEREIRA *et al*, 2019).

### **1.3.1 Tratamento clínico**

O tratamento medicamentoso com o uso de broncodilatadores e corticóide inalados, apesar de amplamente empregado, não apresentam evidências para a sua indicação nos pacientes com BNFC. De forma individualizada, entretanto existe a indicação em pacientes portadores de DPOC ou Asma (SHEIKH *et al*, 2001; AMORIM *et al*, 2013; HILL *et al*, 2019; POLVERINO *et al*, 2017; MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2018b; PEREIRA *et al*, 2019 ).

Utilização de substâncias que modifiquem a osmolaridade das secreções brônquicas são recomendadas em pacientes que apresentem volumosa de secreção. O uso de soluções hipertônicas tem sido utilizado como o objetivo de reduzir o volume da secreção (BILTON *et al*, 2014). O uso de agentes mucolíticos, entretanto não é recomendado (AMORIM *et al*, 2013).

O uso de macrolídeos por tempo prolongado com o objetivo de redução do processo inflamatório brônquico crônico, demonstrou reduzir o número de exacerbações ao ano e a necessidade de internações hospitalares (KELLY *et al*, 2018) e também melhorou a qualidade de vida (WU *et al*, 2014).

Azitromicina é o macrolídeo mais estudado, apresenta a maior meia-vida com menor efluxo celular, o que significa que ela alcança maior nível intracelular em administração por tempo prolongado. As doses de azitromicina utilizadas nos ensaios clínicos ou na prática clínica são de 500 mg/ dia ou 250 mg/dia em dose única diária, três vezes por semana, ou ainda 250 mg diariamente (FAN *et al*, 2015).

A recomendação apesar de nível moderado de evidência científica é controversa quanto: ao melhor momento em que deve iniciar-se seu uso? por quanto tempo deve manter-se o uso? (FIGUEIREDO, 2012; PEREIRA *et al*, 2019)

É consenso que o grande exacerbador, que tenha apresentado mais que duas ou três exacerbações em intervalo de 12 meses podem ser beneficiados com o uso prolongado de macrolídeo, respeitando as contraindicações específicas: infecção por MNT, alterações

eletrocardiográficas com encurtamento de intervalo QT e elevação de enzimas hepáticas. (FIGUEIREDO, 2002; MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2018b; PEREIRA *et al*, 2019).

O Guideline de BNFC da Sociedade europeia de pneumologia (ERS), recomenda que o macrolídeo de forma contínua seja utilizado em pacientes com BNFC grandes exacerbadores (> 3 exacerbações no último ano), desde que o microorganismo potencialmente patogênico (MPP) implicado nas exacerbações não seja *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Sendo PA a bacteria envolvida recomenda-se primeiro utilizar antibióticos inalados antipseudomonas e apenas posteriormente, se falência ou intolerância ao seu uso, utilizar macrolídeo contínuo (POLVERINO *et al*, 2017).

O uso de antibióticos com o objetivo de tentar erradicar o PA e não permitir a progressão para infecção intermitente e posterior instalação de IBC deve ser realizado sempre que detectado em análise microbiológica do escarro a presença de PA. Há dificuldade de ação de antibióticos sistêmicos em inibir PA, principalmente em relação ao seu biofilme. Antibióticos antipseudomonas sistêmicos e inalados são recomendados, sendo estes últimos de difícil acesso no Brasil (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2018b; POLVERINO *et al*, 2017; PEREIRA *et al*, 2019).

Nas exacerbações a escolha do antibiótico deve ser dirigida pelo conhecimento de culturas prévias, e deve ser coletada nova cultura para confirmação do agente bacteriano. (MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2018b; PEREIRA *et al*, 2019). O controle do processo infeccioso deve ser realizado, devendo avaliar-se a necessidade ou não de internamento (POLVERINO *et al*, 2017; MARTINEZ-GARCIA, *et al*, 2018b; PEREIRA *et al*, 2019).

Algumas medidas terapêuticas utilizadas previamente em pacientes portadores de outras patologias semelhantes a BNFC, mais especificamente a fibrose cística, começaram a serem utilizadas nestas com benefícios na qualidade de vida e em alguns desfechos clínicos.

A grande maioria das medicações utilizadas, ainda hoje, nas BNFC apresentam fraco ou moderado nível de evidência científica, não havendo liberação específica para as mesmas em agências regulatórias. Ser uma doença heterogênea é o principal empecilho para estudos com evidência robusta, havendo carência de terapia individualizada.

### ***1.3.2 Fisioterapia respiratória e reabilitação pulmonar***

Técnicas de fisioterapia respiratória que melhorem a limpeza mucociliar devem ser utilizadas e ensinadas ao paciente (SCHIVINSKI, C.I.S. *et al*, 2012; LEE *et al*, 2017). A

reabilitação pulmonar com realização regular de exercícios é uma das ferramentas principais no controle de exacerbações (LEE *et al*, 2014).

A fisioterapia respiratória possui como objetivos principais: remover secreções, mobilizar o paciente, treinar musculatura respiratória e periférica, expandir e desinsuflar os pulmões (BRITTO; BRANT; PARREIRA, 2014). Para remoção de secreção, existem alguns mecanismos fisiológicos envolvidos, destacando-se o aparelho mucociliar, que para ter um funcionamento adequado depende da estrutura, sincronia e frequência do batimento ciliar, bem como da quantidade e qualidade da secreção brônquica e da interação entre esses componentes (SMITH *et al*, 2017). O fluxo aéreo também possui papel importante nesse processo, por meio da sua interação com o muco das vias aéreas, tornando mais efetivo quando o fluxo se torna turbulento (GODOY, 2006). A utilização de recursos e técnicas de fisioterapia respiratória são recomendadas para esses pacientes (GRUFFYDD-JONES *et al*, 2019; HILL *et al*, 2019; PASTEUR; BILTON; HILL, 2010; PEREIRA *et al*, 2019), com objetivos gerais de controlar os sintomas, reduzir as exacerbações, preservar a função pulmonar e manter a qualidade de vida (NAVARATNAM *et al*, 2019).

Com isso, as técnicas de remoção de secreção são consideradas tratamento padrão para pacientes com Bronquiectasias, mesmo diante de poucas evidências (LEE; BURGE; HOLLAND, 2015; LEE; BURGE; HOLLAND, 2017). Posicionamento, drenagem assistida por gravidade, técnicas manuais, exercícios respiratórios, tosse dirigida, dispositivos de pressão expiratória positiva, dispositivos oscilatórios das vias aéreas, são exemplos de técnicas para remoção de secreção, que podem ser usadas isoladas ou em combinação (LEE; BURGE; HOLLAND, 2015; PEREIRA *et al*, 2019). De uma forma geral, essas técnicas são indicadas para pacientes hipersecretivos, de 1 a 3 vezes ao dia após uso de Broncodilatador e para viabilidade desse processo é imprescindível que os pacientes aprendam a realizar as técnicas auto aplicadas (GIRÓN; HERNÁNDEZ, 2015).

A reabilitação pulmonar (RP) é conceituada como essencial ao acompanhamento terapêutico de paciente com doença respiratória crônica, sendo considerada como uma intervenção individualizada, abrangente e multidisciplinar que envolve uma avaliação minuciosa seguida por terapias adaptadas ao paciente compostas de treinamento físico, educação em saúde, auto manejo e mudança comportamental cujo objetivo é melhorar a autonomia, condição física, psicológica, social, mental e promover a adesão a comportamentos saudáveis (ATS, 1999; SPRUIT *et al*, 2014).

Lee *et al*, 2014 avaliou em uma revisão sistemática que incluiu 4 ensaios clínicos com 164 pacientes com BNFC , que a reabilitação ou treinamento com exercício melhora a distância percorrida no teste de capacidade de exercício e qualidade de vida imediatamente após a intervenção, mas esses benefícios não se sustentaram após 6 meses.

Sendo recomendado por diretrizes para manejo das Bronquiectasias, que os pacientes, independente da gravidade, função pulmonar ou achados tomográficos, mas com limitação aos esforços, apresentando escala de mMRC > 1, participem de programas de RP ou prática de exercício regular (CHANG *et al*, 2015; POLVERINO *et al*, 2017; MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2018b; PASTEUR; BILTON; HILL, 2010; HILL *et al*, 2019; PEREIRA *et al*, 2019).

### **1.3.3 Tratamento Cirúrgico**

A Indicação cirúrgica deve ser bem indicada, e casos com hemoptise de repetição ou com acometimento brônquico localizado e que não respondam ao tratamento clínico, podem ser avaliados. A cirurgia de ressecção é um tratamento potencialmente curativo para pacientes com doença localizada e quadro refratário ao tratamento clínico. O tratamento cirúrgico com intenção paliativa (doença difusa) deve ser reservado somente para casos de hemoptise grave com embolização ineficaz ou na presença de áreas abscedadas que não foram responsivas ao tratamento com antimicrobianos e medidas associadas. (FAN *et al*, 2015; PEREIRA *et al*, 2019; POLVERINO *et al*, 2017).

### **1.4 Justificativa e Relevância**

Bronquiectasia não fibrocística é uma doença complexa e heterogênea , prevalente em nosso meio , ainda com limitado conhecimento sobre o processo de inflamação e infecção crônica brônquica, apresenta grande impacto em morbimortalidade , com manejo terapêutico com limitadas evidências.

Este estudo é relevante porque vai contribuir para conhecermos melhor o perfil microbiológico da nossa população de pacientes com BNFC e sugerindo estratégias para monitorização da inflamação e infecção crônica da doença, auxiliando no manejo do tratamento e melhor prognóstico para estes indivíduos.

### **Perguntas de Partida :**

- i. Quais agentes microbiológicos fazem parte da microbiota pulmonar dos pacientes com BNFC do ambulatório do Hospital Dar Carlos Alberto de Studart Gomes ?
- ii. Existem marcadores inflamatórios sistêmicos específicos para os agentes microbiológicos encontrados nas culturas de escarro destes pacientes?
- iii. Qual a relação desses agentes microbiológicos e de marcadores inflamatórios com a etiologia das bronquiectasias, cor de escarro, estado nutricional, parâmetros espirométricos, teste de caminhada de 6 minutos, número de lobos pulmonares acometidos, número de exacerbações e presença de internação nos últimos 12 meses, medicações utilizadas de forma prolongada e gravidade da doença.

### **1.5 Hipótese**

As hipóteses do estudo, com base na literatura apresentada acima, são:

1.5.1 A etiologia da bronquiectasia em nossa população não são semelhantes ao da população mundial.

1.5.2 Os marcadores inflamatórios podem auxiliar na busca de determinado agente microbiológico.

1.5.3 Os pacientes com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* são um grupo distinto de pacientes com bronquiectasia não fibrose cística e existe uma associação com fatores clínicos, radiológicos, espirométricos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a microbiologia do escarro de pacientes com bronquiectasias não fibrose cística e sua associação com mediadores inflamatórios.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Detectar os microrganismos mais frequentes na cultura de escarro de pacientes com bronquiectasias não fibrose cística e comparar com os níveis séricos dos seguintes mediadores: PCR, VHS e fibrinogênio;

Detectar os microrganismos prevalentes na cultura de escarro e comparar os grupos quanto ao perfil sociodemográfico, coloração de escarro, função pulmonar, estado nutricional, escala de dispneia, teste da caminhada dos 6 minutos, número de lobos acometidos e escore de gravidade FACED.

Associar os microrganismos quanto ao número de exacerbações nos últimos 12 meses, internações nos últimos 12 meses , e uso prolongado de azitromicina.

## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1 Aspectos Éticos–Legais**

Este estudo seguiu os preceitos éticos segundo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece os princípios éticos para as pesquisas em seres humanos (BRASIL, 2012), sendo aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM) – Parecer nº 1.844.662 (ANEXO A). Todos os participantes foram orientados e esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, concordando em participar desta pesquisa mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

O anonimato foi garantido e assegurada a confidencialidade, privacidade, proteção da imagem, garantindo a utilização das informações em benefício das pessoas e utilizadas apenas no âmbito deste estudo, respeitando assim o princípio da justiça.

### 3.2 Tipo, local e período de estudo

Foi realizado um estudo do tipo transversal em pacientes com diagnóstico clínico de Bronquiectasias não fibrocísticas. O estudo ocorreu no ambulatório de Bronquiectasias do Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes localizado na cidade de Fortaleza–Ceará–Brasil no período de março de 2018 a outubro de 2019.

Trata-se de um hospital terciário para o tratamento clínico e cirúrgico de doenças cardíacas e pulmonares. O ambulatório de bronquiectasias deste hospital existe desde o ano de 2010, participando do complexo hospitalar deste contando com médico pneumologista, com acesso a serviço de reabilitação pulmonar e nutricionista para o acompanhamento a estes pacientes, além de possuir amplo acesso a exames e procedimentos para investigação etiológica desta doença.

### 3.3 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico clínico de bronquiectasias não fibrocísticas baseado na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax, independente da gravidade de acordo com FACED score (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2014);

Pertencentes do sexo masculino ou feminino com idade maior ou igual a 18 anos e sem restrições ao grupo étnico;

Estável clinicamente (ausência de episódio de internação, infecção no momento da inclusão ou no mês anterior a realização do estudo); A definição de exacerbação foi um individuo com bronquiectasia com deterioração em três ou mais dos seguintes sintomas por pelo menos 48 horas: tosse; volume e/ou consistência do escarro; purulência de escarro; falta de ar e/ou intolerância ao exercício; fadiga e/ou mal-estar; hemoptise (PEREIRA *et al*, 2019).

### **3.4 Critérios de exclusão**

Paciente que por algum motivo não conseguiram realizar a coleta de sangue para análise de marcadores inflamatórios e ou também não obtiveram adequada análise de material microbiológico do escarro por coleta de escarro;

Pacientes que exacerbassem após imediata inclusão no estudo; doenças que apresentassem limitações ortopédicas que impossibilitassem deambular e realizar o TC6M;

Pacientes que não apresentassem espirometria realizada nos últimos 6 meses e nesta situação não conseguissem realizar, por quaisquer motivos, referido exame no momento da inclusão;

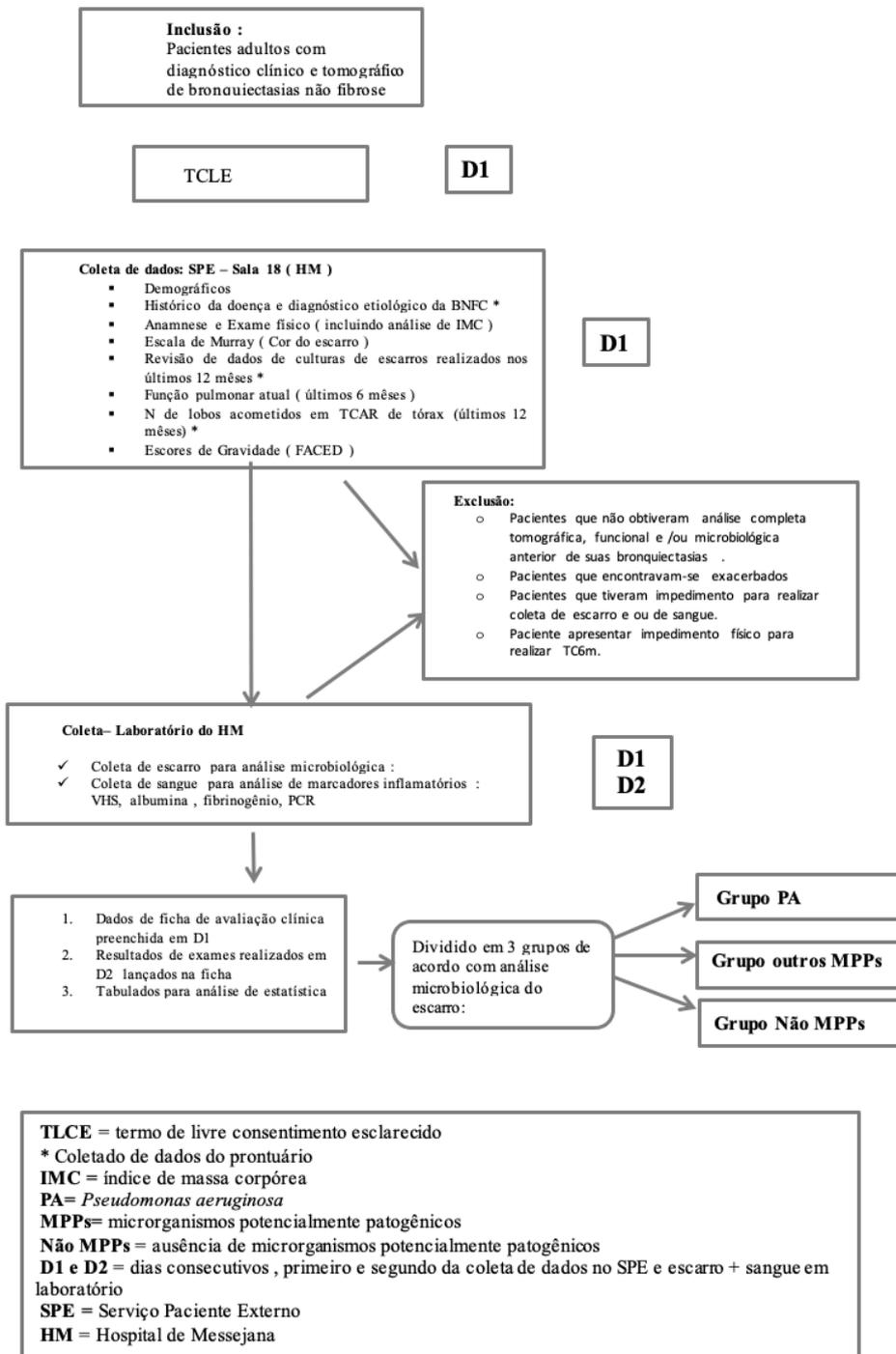
Aqueles que não tivessem TCAR tórax dos últimos 12 meses para quantificar número de lobos acometidos.

Dados insuficientes informados pelos pacientes e ou em busca de prontuário que não permitam preenchimentos completos de dados necessários para análise de ficha clínica do estudo.

### **3.5 Delineamento do Estudo**

Este é um estudo transversal de um grupo de adultos que foram selecionados consecutivamente a partir de um ambulatório de um hospital terciário de março de 2018 a outubro de 2019 com doenças bronquiectasia não fibrocísticas. O diagnóstico de bronquiectasia foi baseado na tomografia de tórax computadorizada alta resolução (TCAR) colhida nos últimos 12 meses. A avaliação clínica foi realizada pelo médico da instituição (Figura 3).

**Figura 3 :** Diagrama representando o fluxo dos participantes no estudo.



### **3.6 Desfechos clínicos e variáveis estudadas**

Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica em dois dias distintos das seguintes variáveis: dados sociodemográficos e clínicos; histórico de doenças e comorbidades prévias; uso contínuo de antibióticos; características do escarro; gravidade da bronquiectasia; dispneia; capacidade de exercício; terapêutica atual; exames sanguíneos e de escarro. (APÊNDICE B)

#### **3.6.1 Desfechos primários e secundários**

O desfecho primário foi o tipo de agente microbiológico encontrado em cultura de escarro;

Os desfechos secundários foram os mediadores inflamatórios, a avaliação da etiologia da doença, função pulmonar, TC6m e índice de dispneia mMRC, coloração do escarro, número de lobos acometidos, escore de gravidade da doença.

#### **3.6.2 Definição das variáveis**

##### **3.6.2.1 Microbiologia**

Amostras de expectoração espontânea foram obtidas de todos os pacientes na manhã de sua consulta clínica e foram avaliadas pelo Laboratório de patologia clínica na sala técnica da Microbiologia com procedimento operacional seguindo normas que traduziam ausência de contaminação significativa por material do trato respiratório superior. Inicialmente realizavam-se esfregaço e corava-se com Gram e Giemsa, 1 ml da amostra era transferido para tubo com N acetil cisteína a 2%, agitava-se por 60 segundos em Vortex. Completava-se então com salina estéril até ter-se 10 ml, agitava-se com cuidado retirava-se com alça calibrada de 0,001 ml e semeava-se nas placas (estria horizontal e vertical) de ágar sangue e ágar chocolate em jarra de microaerofilia (ISENBERG, et al, 2010).

Amostras de escarro com 25 leucócitos ou mais e 10 células epiteliais ou inferior no campo microscópico ( $\times 100$ ) na coloração de Gram foram considerados como expectoração válida de amostras e processadas para cultura bacteriana qualitativa. Todas as amostras microbiológicas foram processadas em sangue, chocolate, Wilkins-Chalgren e ágar Sabouraud e coloração de Ziehl-Nielsen e cultura de Lowenstein foram realizadas em todas as amostras. As culturas eram avaliadas para crescimento após 48 horas. Culturas bacterianas negativas foram descartadas após 5 dias, culturas negativas para fungos após 4 semanas e culturas de

(Micobactéria) Lowenstein após 6 semanas. O número de colônias bacterianas, medida como unidade formadora de colônia por mililitro ( $10^5$ cfu / mL), foi utilizado para os microrganismos potencialmente patogênicos (MPPs) (ISENBERG *et al*, 2010, PEREIRA *et al*, 2019 ).

Com base na cultura do escarro os grupos foram classificados: isolamento de PA (Pseudomonas aeruginosa), outros MPPs ( com outros microrganismos potencialmente patogênicos exceto o PA ) e não MPPs ( ausência de microrganismos patogênicos ).

### **3.6.2.2 Visual das Cores de escarro ‘Murray’**

A escala de coloração visual de escarro de “Murray” usando fotografias de escarro de bronquiectasia representando as três gradações típicas de cor: mucoide (M; claro), mucopurulento (MP; amarelo pálido / pálido verde) e purulento (P; amarelo escuro / verde escuro) foi apresentado aos pacientes para relatar a cor (MURRAY *et al*, 2009b).

Murray *et al*, 2009 desenvolveu este método de fácil aplicação, para relato da cor do escarro em pacientes com bronquiectasia estável. A cartela usa fotos de cores de escarro de bronquiectasia, fornecendo uma representação precisa de três principais graus de cor e mostra uma reprodutibilidade entre o observador médico e o paciente.

A infecção bacteriana produz aumento pronunciado nos marcadores inflamatórios que se refletem na purulência do escarro e esta característica pode ser explorada por médicos avaliando a cartela de cores do escarro.

A escala de cores encontrava-se na ficha clínica e era mostrada para o paciente apontar a cor de sua secreção, era então assinalado a cor na ficha de avaliação clínica (APÊNDICE B).

### **3.6.2.3 Marcadores Inflamatórios**

A dosagem dos marcadores inflamatórios (fibrinogênio, VHS e PCR) foi realizada pelas manhãs por meio de solicitação médica.

Para a realização dosagem laboratorial das concentrações séricas de fibrinogênio, foi colhido sangue venoso com uso de material tipo Vacutainer descartável, contendo 2,7 ml de citrato de sódio a 3,2% como anticoagulante, pelo método STA Compact (Stago) para dosagem da concentração sérica de fibrinogênio. Os valores de referência situam-se entre 200 a 400 mg/dL e a variável coletada foi o número demonstrado no exame do paciente (GABRIEL *et al*, 2006).

A determinação quantitativa da concentração sérica da PCR foi realizada por meio de imunoturbidimetria e nefelometria, sendo considerada concentração sérica mínima o valor aproximado de 0,31 mg/dL e a variável coletada foi o número demonstrado no exame do paciente, porém quando esse apresentava-se menor 0,31 mg/dL, 0,31 foi escolhido para a tabulação (HAVERKATE *et al*, 1997).

A imunonefelometria hipersensível é o método de escolha para determinação da concentração sérica da proteína-C-reativa titulada. A interpretação do resultado necessita cuidadosa correlação com a história clínica e o exame físico do paciente, uma vez que processos inflamatórios ou estados gripais elevam os níveis basais de PCR-titulada. Mais de uma determinação pode ser necessária para uma correta avaliação do risco relativo de um paciente (KOENIG *et al*, 1999).

O exame VHS (Velocidade de hemossedimentação ) é um teste que mede a taxa de sedimentação ou separação dos glóbulos vermelhos de uma amostra de sangue no período de uma hora. O VHS aumenta com a idade. Valor normal para mulheres até 10 mm e para homens até 8 mm ( SANTOS *et al*, 2000; WILLIAMSON; SNYDER, 2016).

#### **3.6.2.4 Espirometria , TC6m e mMRC**

A função pulmonar é um teste de rotina para programas de exercícios e, nesse protocolo, foi avaliada por meio da espirometria com prova broncodilatadora. Esse exame foi efetuado por um técnico em espirometria do serviço de função pulmonar da instituição onde foi realizada a pesquisa. O espirômetro eletrônico Vmax (Palm Spring, Califórnia) foi utilizado . O teste seguiu as normas da American Thoracic Society / European Respiratory (GRAHAM *et al*, 2019) e das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (SBPT, 2002), sendo utilizado como valores de referência para população brasileira os encontrados no estudo de Pereira, Sato e Rodrigues (2007).

Para realização do teste, o indivíduo permaneceu sentado, cabeça em posição neutra, sem flexões no pescoço, usando um clipe nasal para evitar o vazamento de ar pelo nariz. Foram realizadas três manobras aceitáveis e duas reprodutíveis.

Os seguintes parâmetros foram analisados: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital forçada (CVF). Os resultados obtidos foram expressos em valores absolutos e em percentual do previsto.

O teste da caminhada de seis minutos (TC6min) seguiu as normas de validação da *European Respiratory Society e American Thoracic Society Statement*, de 2014. É um teste submáximo de fácil aplicação e interpretação, bem tolerado pelos pacientes e que mais reflete as atividades de vida diária quando comparado a outros testes (SOLWAY *et al*, 2001).

O TC6m foi realizado por fisioterapeuta, pesquisador participante do estudo, em um corredor plano de 30 metros de comprimento e 1,5 metro de largura, demarcados a cada metro, que consistiu em uma caminhada na qual o paciente foi orientado a percorrer a maior distância possível(TC6min)l por um período de seis minutos, com incentivo padronizado a cada minuto. Os parâmetros de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (fr), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), pressão arterial, bem como o grau de dispneia e fadiga de membros inferiores (MMII) através da escala de Borg foram medidos em repouso, no final de 6 min e 5 min após o teste. No terceiro minuto foram medidas somente a FC, SpO<sub>2</sub> e Escala de Borg (HOLLAND *et al*, 2014).

O principal parâmetro de avaliação deste teste foi a distância percorrida (DTC6), sendo este executado uma segunda vez para eliminação do efeito aprendido dos participantes da pesquisa. O melhor valor foi considerado em valor absoluto.

A dispneia foi avaliada por meio da escala de dispneia modificada do Medical Research Council (mMRC), presente na ficha clínica (APÊNDICE B) que é pontuada de 0 a 4 conforme a intensidade da dispneia em algumas situações de vida diária: 0=dispneia ao realizar exercício intenso; 1=dispneia quando apressa-se o passo ou quando sobe escadas e/ou ladeira; 2=necessidade de parar algumas vezes quando ando na velocidade normal ou anda mais devagar que outras pessoas da mesma idade; 3=dispneia e necessidade de parar diversas vezes quando anda próximo a 100 metros ou poucos minutos de caminhada em terreno plano; 4=dispneia intensa que impede sair do âmbito domiciliar ou necessita de ajudar para se vestir ou tomar banho sozinho (SBPT, 2004).

### **3.6.2.5 Índice de Massa Corpórea**

Pacientes foram avaliados quanto ao seu Índice de Massa Corporal (IMC). Para a obtenção do IMC foram aferidas as medidas de altura (expressa em metros) e peso corporal (expresso em kg). O Peso foi aferido em balança digital, tipo plataforma, da marca Filizola® com precisão de 0,1 Kg e capacidade para 180kg, com o indivíduo descalço e o mínimo de vestimenta possível. A altura foi obtida com o auxílio de um estadiômetro fixado à balança,

com precisão de 0,1 cm, onde o paciente deveria ficar em pé, descalço, ereto, com os calcanhares juntos e os braços estendidos ao longo do corpo, olhando para frente com a linha da visão perpendicular ao corpo (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE., 2011) A partir do peso atual e da altura era calculado o índice de massa corporal (IMC) pela fórmula de Quetelet (1869) e o resultado deverá ser interpretado pela classificação de WHO, 1995, sendo anotado na ficha de avaliação (APÊNDICE B).

### **3.6.2.6 Escores de Gravidade FACED**

O escore FACED avalia a gravidade da bronquiectasia ( DE LA ROSA CARRILHO *et al*, 2018). A pontuação incorpora 5 variáveis dicotomizadas VEF1 em % predito, idade, infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, extensão de imagem na TCAR de tórax (número de lobos afetados, sendo que a língua conta como lobo independente) e dispneia (mMRC). A pontuação total é calculada somando os pontos obtido de cada variável e podendo variar de 0 a 7 pontos. Esta pontuação classifica a bronquiectasia em três graus de gravidade classes: bronquiectasia leve (pontuação global 0–2 pontos), bronquiectasia moderada (global pontuação 3-4 pontos) e bronquiectasia grave (pontuação global 5-7 pontos). O FACED foi validado em pacientes com bronquiectasia no Brasil (ATHANAZIO *et al*, 2017) (APÊNDICE B) .

### **3.7 Cálculo do tamanho amostral**

Foi calculado um tamanho de amostra ideal com 100 pacientes, com um poder de 80% para detectar um coeficiente de correlação de 0,40 ou mais entre o número de colônias de microorganismos na cultura do escarro e os níveis séricos dos marcadores inflamatórios. O nível de  $p < 0,05$ . Admitindo uma perda de 10% o tamanho final da amostra ideal seria de 110 pacientes. (HULLEY *et al*, 2008).

### **3.8 Análise estatística**

O teste de normalidade das variáveis quantitativas foi realizado pelo teste de Kolmogorov Smirnov. As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas (n) e relativas, e as contínuas, como média e desvio padrão (DP), quando apropriado. Primeiramente ANOVA one way com a correção de Bonferroni foi utilizada para comparar as médias dos três grupos (grupo PA, outros microrganismos potencialmente patogênicos e nenhum microrganismo), e para comparação de proporções foi utilizado o teste  $\chi^2$  para tendências lineares.

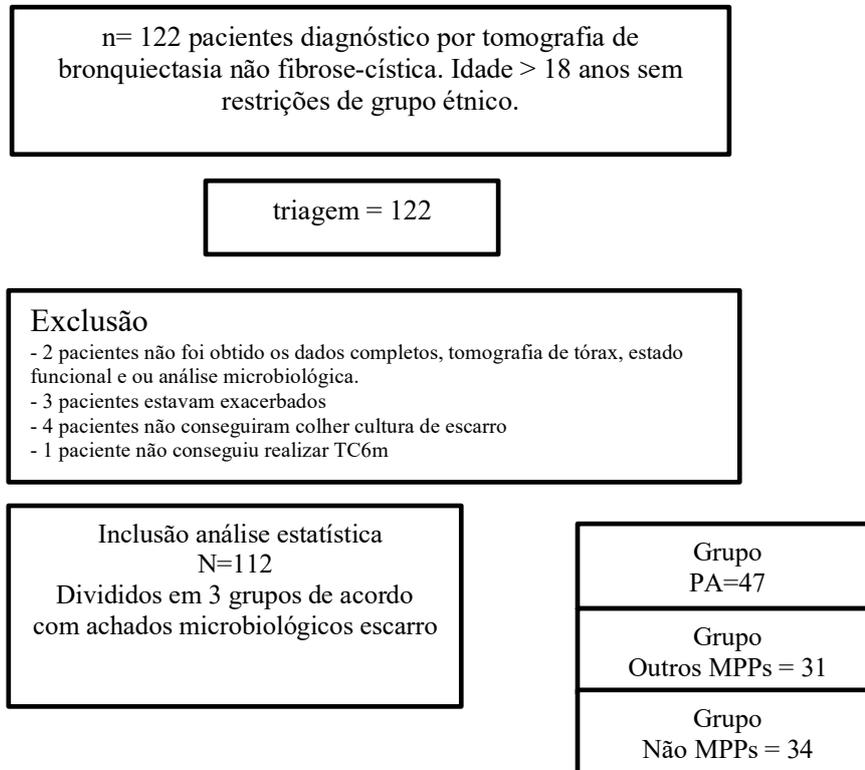
Foi também considerando uma regressão logística, a variável dependente foi dicotomizada em grupo PA e grupo não PA.

Como fatores independentes na análise multivariada usamos, aqueles considerados clinicamente relevantes ou potenciais confundidores para o isolamento da PA: sexo, idade (> 50 anos: sim/não), CVF (<80%: sim/não), Murray (mucoide/mucopurulento ou purulento), fibrinogênio (> 400 mg/dl; sim/não) e FACED (leve/moderado ou grave) que inclui idade, colonização por PA, VEF<sub>1</sub>, extensão radiológica e dispneia.

A multicolinearidade foi avaliada usando o fator de inflação da variância (FIV), com um FIV <2,5 considerado como exclusão de qualquer interação significativa (ALLISON et al, 2001). Os resultados foram relatados como OR e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância assumido foi < 0,05. A análise estatística foi realizada pelo Statistical Package for the Social Sciences, versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

#### **4. RESULTADOS**

Participaram para triagem de inclusão no estudo 122 pacientes adultos, com diagnóstico tomográfico de BNFC. Destes 10 foram excluídos. Ficando incluso para os dados estatísticos um total de 112 pacientes. Sendo estes posteriormente divididos em grupos Grupo PA ( n=47 ), Grupo Outros MPPs ( n=31) e Grupo Não MPP ( n=34) (Figura 4).

**Figura 4 - Fluxo de recrutamento dos participantes**

PA: *Pseudomonas aeruginosa*, MPPs: Microorganismo Potencialmente Patogênicos Não: Ausência

Dos 112 pacientes com bronquiectasia, 77 (68%) eram mulheres, com idade média de  $51 \pm 17,4$  anos. A predominância da gravidade da doença de acordo com FACED foi leve a moderada (83%). A avaliação funcional relatou TC6m médio de  $468,8 \pm 87,9$ m, VEF<sub>1</sub>% e Valores de% de CVF de  $60,4 \pm 21,8$  e  $69,9 \pm 18,5$ , respectivamente. O nível de fibrinogênio sérico era  $396,1 \pm 76,3$ . A predominância da cor da expectoração foi mucopurulenta / purulenta em 77 pacientes (68%). Sessenta e dois por cento dos pacientes com expectoração purulenta persistente receberam azitromicina (500mg 3 vezes/ semana por tempo prolongado) (Tabela 1)

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes (n = 112)

Variável	N=112 pacientes
----------	-----------------

Gênero†	
Feminino	77(68%)
Masculino	35(31%)
Idade– média *	51,72±17,4
Tabagismo†	
Não tabagistas	81(73%)
Ex-tabagistas	31(27,7%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) *	22.5±4.5
FACED †	
Leve	60/ (53%)
Moderado	34/ (30%)
Severo	18(16%)
Número de exacerbações no último ano†	
0	40 (35%)
1-2	54(48%)
>3	18(16%)
Hospitalizações no último ano †	
Sim	19(17%)
Não	93(83%)
VEF <sub>1</sub> % *	60,4±21,8
CVF% *	69,9±18,5
VEF <sub>1</sub> /CVF *	71,1±15
TC6m metros *	468,8±87,9
Fibrinogênio (mg/dl) *	396,1±76,3
PCR	0,50 ( 0,32-1,18)
VHS	10 ( 5-31 )
mMRC †	
0 – 1	45(40%)
≥2	67(60%)
Número de lobos envolvido †	
< 2	8(7%)
≥2	104(93%)
Grupos †	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47(42%)
Outros MPPs	31(27%)
Não-MPPs	34(30%)
Murray cor do escarro †	
Mucoide	35/ (31%)
Mucopurulento	31/ (27%)
Purulento	46/ (41%)

\* Dados expressos em média ± desvio padrão; † Dados expressos em frequência relativa e absoluta; FACED: escore de gravidade de bronquiectasias; VEF<sub>1</sub>: volume forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>/CVF: relação de VEF<sub>1</sub> sobre CVF; mMRC: *Escala Modified Medical Research Council* : TC6m: teste de caminhada de 6-minutos; PCR: proteína c-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; MPPs : Microrganismos potencialmente patogênicos Não MPPs: microorganismo não patogênicos ou ausência de MPP.

Uma etiologia subjacente foi identificada em 65% dos pacientes. Em 35% dos pacientes, nenhuma causa foi estabelecida e foram referidas como bronquiectasias idiopáticas. O restante das etiologias foram: pós-tuberculose 30%, pós-infecção 5%, síndrome de Kartagener 8% e outras 22%.

Das amostras para análise microbiológicas dos pacientes obtivemos: a *Pseudomonas aeruginosa* foi o agente isolado em 42% (n=47) e denominado de grupo PA, Outros MPPs ocorreram em 27% (n=31), não sendo isolado nenhum agente patogênico em 30% (n=34) identificado como grupo Não-MPPs. O isolamento de respectivos microrganismos está detalhado na tabela 2.

Tabela 2 – Isolamento de microrganismos de pacientes com bronquiectasia não fibrose cística.

Bactérias isoladas	N
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47
Não mucoide	28
Mucoide	19
<i>Haemophilus influenzae</i>	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Metilino-sensível <i>Staphylococcus aureus</i>	1
Outros (diferentes MPP) *	7

\* MPP, microrganismos potencialmente patogênicos. \* Outros : *Achromobacter xylosoxidans* 2; *Aspergillus* 3; *Candida albicans* 1; *Mycobacterium tuberculosis* 1

A tabela 3 aponta que houve diferença estatisticamente significativa para os parâmetros funcionais, inflamatórios marcadores, gravidade da doença, cor da expectoração e utilização de azitromicina a longo prazo de acordo com cada estado microbiológico: isolamento de PA vs outros MPPs vs não MPPs, é detalhada na tabela 3.

Para pacientes com isolamento de PA a bronquiectasia foi classificada como mais grave, o fibrinogênio sérico foi superior e CVF% (capacidade vital forçada) inferior, a expectoração foi purulenta e estavam mais frequentemente em uso de azitromicina contínua.

Tabela 3 - Características dos pacientes com bronquiectasia segundo o estado microbiológico.

Variáveis	PA n=47	Outros MPPs n=31	Não-MPPs n=34	P
Idade ‡	52,6±19	53,8±16,5	48,5±16	0,43
Feminino *	32	19	26	0,40
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) ‡	22,7±5	21,9±3,9	22,9±4,5	0,65
FACED *				
Leve/moderado	33	28	33	0,003
Severo	14 <sup>a b</sup>	3	1	
n de lobos envolvidos				
<2	3	3	2	0,81
>=2	44	28	32	
Fibrinogênio‡	425,4±78,3 <sup>a b</sup>	380,5±72,2	357,4±75,5	0,001
VHS	14(3,75-33,2)	10(4,0-29,0)	9,5(5,0-27,0)	0,6
PCR	0,77(0,39-1,2)	0,37(0,32-1,2)	0,32(0,31-1,1)	0,09
VEF <sub>1</sub> % ‡	55,1±18,9	63,7±21,8	62±25,3	0,18
CVF% ‡	64,3±16,5 <sup>a</sup>	75,9±14,7	69,5±22,7	0,02
TC6min metros ‡	457,5±98,8	459,1±85,8	493±87,5	0,18
mMRC score				
0 -1	15	15	15	0,29
>=2	32	16	19	
Murray cor do escarro *				
Mucoide/mucopurulento	16	21	29	0,001
Purulento	31 <sup>a b</sup>	10	5	
Exacerbações último ano				
0-2	35	29	30	0,05
3-4	12	2	4	
Hospitalizações no último ano				
Sim	10	4	5	0,5
Não	37	27	29	
Azitromicina longo prazo	38 <sup>a b</sup>	18	14	0,001

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; MPPs : microrganismos potencialmente patogênicos; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; TCM6: teste de caminhada de seis minutos; ‡ análise de variância (correção por Bonferroni), \* $\chi^2$  teste para amostras lineares a- diferença significativa entre os grupos: *Pseudomonas aeruginosa* vs outros MPPs b- diferença significativa entre os grupos: *Pseudomonas aeruginosa* vs não MPPs.

Para análise de regressão logística multivariada, a variável dependente foi dicotomizada como grupo PA isolado vs grupo PA não isolado. Todos os fatores tiveram um FIV de <2,0.

Na análise multivariada os fatores independentes associados ao isolamento de PA foram Fibrinogênio > 400 mg / e expectoração purulenta de Murray (OR = 4,3, IC 95% 1,6-11,3) (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise multivariada dos fatores associados ao isolamento de PA

Fator	OR	IC 95%	P
Murray escarro purulento	4.3	1.6-11.3	0.003
Fibrinogênio >400 (mg/dl)	3	1.1-7.7	0.02

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

## 5 DISCUSSÃO

A maioria das publicações científicas, sobre o tema agente microbiológico das BNFC, envolvem variedades de agentes e microrganismos potencialmente patogênicos (MPPs) isolados (KING *et al*, 2007; ROGERS *et al*, 2013). Este estudo transversal observou que elevado percentual dos pacientes com BNFC em estado não exacerbado apresentavam *Pseudomonas aeruginosa* (PA) nas suas vias aéreas. A taxa de isolamento de PA foi significativamente maior do que a de *Haemophilus influenzae*, coincidindo com os achados de Guan (GUAN *et al*, 2014). Esse achado não é encontrado na maioria dos estudos de outros centros, reforçando a importância de conhecermos nossa epidemiologia local ( RICHARDSON *et al*, 2019).

A análise multivariada de regressão logística identificou que altos níveis de fibrinogênio e expectoração purulenta foram associados ao isolamento de PA.

Existe uma necessidade de um maior conhecimento dos marcadores inflamatórios para seguir esses pacientes. Decidiu-se usar a medida do fibrinogênio porque é um biomarcador disponível na prática clínica. Ergan *et al*, 2011 estudando 50 pacientes com bronquiectasia estável, descreveu que o fibrinogênio e a PCR foi maior nos casos com pacientes com IBC do que nos Não IBC no subgrupo de pacientes com IBC por *Pseudomonas*, os níveis de PCR e Fibrinogênio eram mais elevados.

Estudo em questão mostra que a presença de uma resposta inflamatória sistêmica foi associado ao isolamento de PA. Os níveis de fibrinogênio nestes eram mais elevados em comparação com outros achados microbiológicos (outros MPPs e não MPPs), indicando o papel do PA em desencadear a inflamação sistêmica em BNFC. Estudos anteriores descrevem que a presença de PA nas vias aéreas provoca inflamação significativamente maior (GUAN *et al*, 2014; HARTL *et al*, 2006; CHALMERS *et al*, 2012; ALIBERTI *et al*, 2016).

Menéndez *et al*, 2020 conduziram um estudo observacional prospectivo e observaram aumento das citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e nos níveis de PCR de pacientes com bronquiectasia hospitalizados em que a *Pseudomonas aeruginosa* foi isolada cronicamente e durante exacerbações. Esse nível de inflamação sistêmica permaneceu alto após o controle da exacerbação.

Outra pesquisa conduzida por JIN J. *et al*, 2016 mostrou que marcadores inflamatórios sistêmicos, incluindo PCR e fibrinogênio, foram significativamente elevados em pacientes com DPOC portadores de bronquiectasia.

Apesar de termos encontrado elevados valores de VHS e de PCR no grupo PA, não houve relevância estatística nesses dados. Nas recomendações nacionais da SBPT sobre BNFC a PCR é citada como um marcador inflamatório possível de auxílio na monitorização das bronquiectasias, entretanto de forma controversa pela sua ampla sensibilidade e pouca especificidade (PEREIRA *et al*, 2019). Na presente pesquisa observou-se que a PCR não apresentou de fato uma adequada função para avaliar esses pacientes na forma basal da doença.

Os achados do presente estudo sugerem que o fibrinogênio sérico pode fazer parte da prática clínica de rotina no seguimento desses pacientes em condições estáveis, permitindo ao médico assistente maior grau de atenção aos que apresentem níveis elevados de fibrinogênio com investigação microbiológica assertiva e precoce, visto que evitar manutenção do círculo vicioso a nível de inflamação e infecção brônquica crônica é conduta consensual do alvo terapêutico das BNFC.

A proporção entre a cor da expectoração e as culturas positivas não são muito claras, resultados de relação positiva e negativa foram descritas (GOEMINNE *et al*, 2014; BRUSSE-KEIZER *et al*, 2009; CHALMERS *et al*, 2014). Uma meta-análise recente (CHEN *et al*, 2020) que analisou seis estudos sobre coloração de escarro e culturas positivas em pacientes com DPOC referiu haver menor possibilidade da presença de bactérias quando a secreção é considerada mucoide. Murray apresentou o uso da escala de cores e a relacionou com presença de bactérias em culturas de escarro de pacientes com BNFC. Pacientes com

expectoração purulenta eram mais colonizados do que pacientes com expectoração mucopurulenta e mucoide (MURRAY *et al*, 2009b).

O estudo fornece novas evidências que a avaliação da cor de escarro segundo escala visual analógica de Murray proporciona uma maneira rápida e prática para os médicos preverem PA nas vias aéreas e distinguir de outros estados microbiológicos em população local de BNFC. Ferramenta já validada externamente, reflete a gravidade da inflamação, destruição e atividade enzimática proteolítica e presença de neutrófilos em doenças das vias aéreas, como BNFC, e em outras doenças obstrutivas como DPOC e Asma (MIRAVITLLE *et al*, 2012 ; PABREJA *et al*, 2017; GOEMINNE *et al*, 2014).

Diretrizes para melhor manejo desses pacientes tem sido proposta por inúmeras sociedades médicas internacionais , entre elas a Sociedade Espanhola que já teve sua segunda edição de recomendações sobre o tema publicada em 2018, sendo nesta incluída a recomendação da Escala visual analógica de coloração de escarro de Murray, para monitorização das BNFC ( MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2018a ). Recente documento foi publicado pela SBPT, entretanto neste a escala de Murray não é citada como útil ou recomendada (PEREIRA *et al*, 2019). No presente estudo, evidências encontradas validam a referida conduta para acompanhar pacientes com BNFC.

A cor de expectoração associada a manifestação clínica de infecção pode ser utilizada para médicos iniciarem o tratamento clínico dos pacientes com BNFC, enquanto aguardam os resultados formais da microbiologia do escarro, bem como acompanhar a evolução do processo de presença de infecção brônquica intermitente ou crônica por PA, investindo na investigação microbiológica guiada por processo simples, além de servir para orientarmos o paciente a realizar seu automonitoramento do curso da IBC.

A presença de PA nas vias aéreas dos pacientes estudados foi associada à redução da CVF. Uma possível explicação poderia ser os efeitos do *Pseudomonas aeruginosa* na inflamação e destruição das vias aéreas. Este fato já foi abordado anteriormente , sendo esperado que em BNFC em formas mais avançadas da doença, com maior destruição do parênquima pulmonar, pode-se observar reduções significativas da CVF e dos fluxos terminais (HILL *et al*, 2019; POLVERINO *et al*, 2017).

No Estudo BLESS (Bronquiectasia e Estudo de Eritromicina em Baixa Dose) Microbiomas dominados por *Haemophilus* ou PA foram associados a uma redução significativa da função pulmonar (ROGERS *et al*, 2013; RICHARDSON *et al*, 2019).

A frequência de exacerbação e hospitalização no último ano em pacientes com *Pseudomonas aeruginosa* não foi estatisticamente significativa, o que pode ser explicado em decorrência do uso prolongado de azitromicina por nossos pacientes. Um ensaio clínico descreveu uma redução significativa nas exacerbações em pacientes tratados com eritromicina em comparação com o placebo (RICHARDSON *et al*, 2019). Uma meta-análise de nove estudos (530 pacientes) demonstrou que o uso de macrolídeos reduziu o número de pacientes com exacerbações e reduziu o número de exacerbações por paciente (WU *et al*, 2014).

A ERS publicou em Guideline para manejo de BNFC onde abordam o uso de macrolídeo por tempo prolongado e orientam utilizar como primeira escolha, apenas, se a infecção brônquica for por outro agente microbiano não PA e se o paciente apresentar mais de 3 exacerbações ao ano, consideram que em portadores de IBC por PA deva-se fazer os antibióticos inalados antipseudomonas como primeira escolha e macrolídeo na falência desses apenas como segunda escolha (POLVERINO *et al*, 2017).

De maneira divergente as recomendações nacionais e espanhola consideram uso prolongado de macrolídeo para pacientes com mais de 2 exacerbações ao ano e independente de qual agente microbiano esteja envolvido na infecção brônquica (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al*, 2018; PEREIRA *et al*, 2019).

No presente estudo o uso prolongado ou contínuo de macrolídeo parece ter exercido efeito protetor no grupo PA no quesito frequência de exacerbações e presença de hospitalização, fortalecendo que é uma recomendação aceitável para a população local principalmente diante da ausência de antibióticos inalados de fácil acesso em nosso meio para uso em BNFC com infecção brônquica por PA.

O aumento da gravidade da doença medida pelo escore de FACED na pesquisa atual foi associado ao isolamento de PA. Isto é esperado, visto os escores de FACED incorporarem colonização por *Pseudomonas aeruginosa* em suas métricas, enfatizando a importância do estado de infecção crônica na gravidade de pacientes bronquiectasia (DE LA ROSA CARRILLO *et al*, 2018).

O número de lobos afetados é um dos parâmetros incluídos nos sistemas de prognóstico multidimensional que foram desenvolvidos para avaliar gravidade das BNFC, havendo correlação em alguns estudos entre dano estrutural e presença de IBC por PA (CHALMERS *et al*, 2014; MARTINEZ-GARCIA *et al*, 2014). Em nosso estudo o número de lobos envolvidos na tomografia computadorizada não foi associado ao isolamento de PA. Não podemos descartar ou confirmar a presença de PA como um fator relacionado a maior dano

estrutural radiológico nesses pacientes, visto que a grande maioria dos pacientes incluídos no estudo tinham grande percentual de lobos comprometidos por bronquiectasias.

O Índice de massa corpórea (IMC) é levado em consideração como preditor de gravidade no escore BSI. (CHALMERS *et al.*, 2014). Não sendo levado em consideração no FACED e E-FACED escores. IMC não foi associado a isolamento de PA em nosso estudo, talvez pelo fato de muitos de nossos pacientes já receberem seguimento com nutricionista e em tratamento com suplementos nutricionais.

A etiologia da doença encontrada como maior frequência em nossa população de BNFC foi a pós tuberculose , seguido por outras causas como pós infecciosa e Síndrome de Kartagener , ficando um percentual elevado de 35% sem causa estabelecida ou causa idiopática . As etiologias podem variar de acordo com a geografia e etnia. Nos países em desenvolvimento da América do Sul, Ásia e África, a causa predominante encontrada foi a pós-infecciosa sendo a tuberculose envolvida entre estas. Os percentuais de etiologias sem diagnóstico variam entre regiões e serviços de referência de BNFC, estando nossos valores na média esperada . Esses achados são dados condizentes com o esperado pela literatura (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018).

Dhar *et al.*, 2019 realizou estudo com pacientes de 31 centros de bronquiectasias da Índia, com achados semelhantes ao da nossa população na etiologia mais encontrada que foi também a pós-tuberculose e observava-se maior percentual de infecção brônquica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) assim como em nosso estudo. Havendo diferença em outros dados epidemiológicos como idade e gênero de prevalência, visto que a população deles era jovem e do sexo masculino predominantemente. Martinez-Garcia *et al.*, 2021a publicou o Registro informatizado espanhol de pacientes com bronquiectasia (RIBRON), neste assim como em nosso estudo o gênero feminino foi a grande maioria.

Dados analisados de microbiologia e marcadores inflamatórios não tiveram relação com as etiologias da BNFC em presente estudo.

Estudos maiores, multicêntricos e longitudinais são necessário para caracterizar melhor os outros MPPs e o curso da evolução da doença com a aplicação dessa simples proposta de monitorização de pacientes portadores de BNFC.

## 5.1 Limitações e vantagens do estudo

As limitações do presente estudo são : i) os pacientes foram recrutados em um serviço de referência, dificultando a extrapolação de nossos resultados; ii) A falta de longo prazo acompanhamento usando métodos moleculares para microbiologia pulmonar para entender o papel das bactérias na progressão da doença. iii) a adoção de um desenho transversal observacional, tornando difícil estabelecer a ordem temporal e direção causal. iv)-a amostra foi pequena , para o efeito de regressão logística multivariada, foi calculada com base apenas em dois grupos. Mas era possível identificar variáveis com plausibilidade biológica .

## **5.2 Implicações clínicas**

Pacientes portadores de BNFC com ICB por *Pseudomonas aeruginosa* apresentam pior prognóstico. Tendo-se conhecimento da presença deste como agente de infecção brônquica nas BNFC auxiliará na conduta precoce de tentativa de erradicação, adiando ou evitando o estabelecimento de uma infecção crônica brônquica por PA.

Na prática clínica ambos: análise de coloração de escarro e dosagem de fibrinogênio sérico são de fácil acesso em nosso meio.

Este estudo é relevante por ser possível concluir que um método clínico como a escala de cor de escarro de Murray, é capaz de prever infecção das vias aéreas por PA.

Também o marcador fibrinogênio , mostrou capacidade de identificar pacientes infectados por PA em estado basal, sem estarem na exacerbação, podendo tratar-se desde infecção primária, quanto intermitente e crônica.

## **6 CONCLUSÕES**

De acordo com o estado microbiológico, foram encontrados três subgrupos diferentes de pacientes. Grupo PA , Grupo Outros MPPs e Não MPPs.

*Pseudomonas aeruginosa* foi o microrganismo mais frequente na cultura de escarro dos pacientes com bronquiectasias não fibrose cística e este foi associado com valores elevados de fibrinogênio, não havendo diferença nos valores de PCR e VHS.

A expectoração purulenta avaliada pela análise visual de cores de escarro de Murray foi preditor do isolamento de PA. A bronquiectasia foi classificada como mais grave pelo escore FACED nestes pacientes com BNFC do Grupo PA , assim como, também apresentaram CVF % mais baixas.

O uso de azitromicina por tempo prolongado foi mais frequente no Grupo PA e estes não apresentaram diferença em número de exacerbações e internações nos últimos 12 meses.

## REFERÊNCIAS

- AKSAMIT, T.R. *et al.* Bronchiectasis Research Registry Consortium. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. **Chest**. v.151, n.5, p.982-992, 2017.
- ALIBERTI, S. *et al.* Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. **Eur. Respir. J.** v. 47, p. 1113–1122, 2016.
- ALTENBURG, J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a dutch teaching hospital. **Netherlands Journal of Medicine**. v. 73, n. 4, p. 147–54, 2015.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY. **Fibrinogen: The Test**, 2021. Disponível em: < <http://labtestsonline.org/understanding/analytes/fibrinogen/tab/test> >. Acesso em: 19 Março 2021.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT: 312 guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 1, p. 111-7, 2002.
- AMORIM, A. *et al.* New advances in the therapy of non-cystic fibrosis bronchiectasis **Rev Port Pneumol.**, v. 19, n. 6, p. 266-275, 2013.
- ARAÚJO, D. *et al.* Standardised classification of the aetiology of bronchiectasis using an objective algorithm. **Eur Respir J**. v. 12, p.50-6, 2017.
- ASSANELLI, D. *et al.* Plasma fibrinogen variability in healthy citizens. **Thromb Res**, v. 108, n. 5-6, p. 287-9, 2002.
- ATHANAZIO, R. *et al.* Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts. **BMC Pulmonary Medicine** v. 17, n. 1, p. 73 , 2017.
- BARKER, A.F. Bronchiectasis. **N Engl J Med**; v.18, n.346, p.1383–1393, 2002.
- BILTON, D. *et al.* Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. **Thorax**, n 69, p. 1073–1079, 2014.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde** : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. [S.l: s.n.], p.76 , 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 12, p. 59, 13 jun. 2012. Seção 1.
- BRITTO, R.R.; BRANT, T.C.S.; PARREIRA, V.F. **Recursos manuais e instrumentais em fisioterapia respiratória**. 2. ed. Barueri: Manole, 2014, p. 15-28.

BRUSSE-KEIZER, M.G.J. *et al.* Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. **Respir Med.** v.103, p.601-606, 2009.

BUENO, J. *et al.* The role of imaging in the diagnosis of bronchiectasis: the key is in the distribution. **Radiologia.** v. 60, n.1, p. 39-48, 2018.

CHANDRASEKARAN R, *et al.* Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. **BMC Pulm Med** v.18, n. 83, 2018.

CHALMERS, J.D. *et al.* Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 186, n. 116, p. 657-65, 2012.

CHALMERS, J.D. *et al.* The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. **American journal of respiratory and critical care medicine** v. 189, n. 5, p. 576–85 , 2014.

CHALMERS, J.D. *et al.* Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** v. 195, n. 10, p. 1384–1393 , 2017a.

CHALMERS , J.D. *et al.* The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC): experiences from a successful. **ERS Clinical Research Collaboration. Breathe (Sheff).** v .13, n.3, p.180-192, 2017b.

CHALMERS, J.D. *et al.* Characterization of the “Frequent Exacerbator Phenotype” in Bronchiectasis. **Am J Respir Crit Care Med.** v.197, n.11, p.1410–1420, 2018a.

CHALMERS, J.D. *et al.* Bronchiectasis. **Nat Rev Dis Primers.**v.4, n.1.p.15-45, 2018b.

CHANG, A.B. *et al.* Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand: Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. **Med J**, v. 202, p. 21–3, 2015.

CHEN, K. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations. **COPD**, v. 17, n. 3, p. 311–317, 2020.

COBAN, H. *et al.* Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis? **Can Respir J.**, v. 2017, p. 1-6, 2017.

COLE P.J. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. **Eur J Respir Dis** S.147,v.6-15,1986.

CORREIA, N.B.S. *et al.* **Interpretação da capacidade de exercício e capacidade funcional de membros superiores: valores normativos para a prática clínica.** In: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA E FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA; MARTINS, J.A.; KARSTEN, M.; DAL CORSO, S., (organizadores). PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 7. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2021. p. 103–48.

DHAR, R. *et al.* Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. **The Lancet Global Health**, v.7, n.9, p.1269-1279, 2019.

DE MAAT, M.P. *et al.* Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. **Atherosclerosis**, v.121, n.2, p.185-91, 1996.

DE LA ROSA, C.D. *et al.* The annual prognostic ability of FACED and E-FACED scores to predict mortality in patients with bronchiectasis. **ERJ Open Res.** v.1, n4, 2018.

ELIASSON, M. *et al.* Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA Study. **Atherosclerosis**, v. 113, n. 1, p. 41-53, 1995.

ERGAN, A.B.; CÖPLÜ, L. Does airway colonization cause systemic inflammation in bronchiectasis? **Tuberkuloz ve toraks**, v. 59, n. 4, p. 340–7, 2011.

EVANS, R.A.; MORGAN, M.D. The systemic nature of chronic lung disease. **Clin. Chest Med.**, v. 35, n. 2, p. 283 – 93, 2014.

FAN, L.C. *et al.* Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Infect Dis.**;15:160, 2015

FAN, L.C. *et al.* Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a metanalysis. **Sci Rep.**; v.5, p.173-82, 2015.

FINCH, S. *et al.* A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. **Ann Am Thorac Soc.**, v. 12, n. 11, p. 1602–11, 2015.

FIGUEIREDO, M. R. **Manual de Bronquiectasia**. First ed. Rio de Janeiro: GEN, 2012.

FUSCHILLO, S. *et al.* Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. **Eur Respir J.** v. 31, n. 2, p. 396-406, 2008.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **The New England Journal of Medicine.** v. 11, p. 448-53, 1999.

GABRIEL, S.A. *et al.* Evaluation of platelet aggregation and level of fibrinogen in patients with cardiovascular diseases and the correlation of taking aspirin with coronary risk factors. **Braz J Cardiovasc Surg**, v.21, n.3, p.289-294, 2006.

GAO, Y. *et al.* Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. **Respirology** v. 21, n. 8, p. 1376–1383 , 2016.

GIRÓN, R.M.; HERNÁNDEZ, T. **Reabilitação Respiratória**. In: COSTA, J.C. (organizador). Bronquiectasias: revisão clínica. Portugal: Inmunotek, 2015.

GODOY, A.C.F. Física básica aplicada à fisioterapia respiratória. **Arq Ciência Saúde.**, v. 13, n. 2, p. 101-6, 2006.

GOEMINNE, P.C. *et al.* The Sputum Colour Chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a case-control analysis. **Respirology**, v. 19, p. 203–10, 2014.

GOEMINNE,P.C. *et al.* The economic burden of bronchiectasis - known and unknown: a systematic review. **BMC Pulm Med.** v.19, n1.p.54, 2019.

GRAHAM, B.L. *et al.* Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 200, n.8, p. 70 – 88, 2019.

GRUFFYDD-JONES, K. *et al.* Primary care implications of the British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults 2019. **Primary Care Respiratory Medicine**, v. 24, p.1 -7, 2019.

GUAN, W.J. *et al.* Characterization of lung function impairment in adults with bronchiectasis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, 2014.

GUAN, W.J. *et al.* The significant global economic burden of bronchiectasis: a pending matter. **European Respiratory Journal**, v.53, n.2, 2019.

HARTL, D. C *et al.* Pulmonary T(H)2 response in *Pseudomonas aeruginosa*-infected patients with cystic fibrosis. **J Allergy Clin Immunol**, v. 117, n. 1, p. 204-11, 2006.

HAVERKATE, F. *et al.* Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. **Lancet**, v. 329, n. 9050, p. 462-6, 1997.

HILL, A. T. *et al.* British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. **Tórax**. v. 74, p. 1–69, 2019.

HOLLAND, A.E. *et al.* An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. **Eur Respir J.**, v. 44, n. 6, p. 1428-1446, 2014.

HULLEY B.S. *et al.* **Delineando a pesquisa clinica: uma abordagem epidemiológica. 3. ed.** Porto Alegre : Artmed, 2008.

HSIEH, M.H. *et al.* The role of the high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Pulm Med.**, v. 2013, 2013.

HSIEH, M.H. *et al.* Distance saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **J. Thorac. Dis.**, v. 9, p. 3168– 76, 2017.

ISENBERG, H. D. *et al.* **Clinical Microbiology Procedures Handbook, 3rd Edition.** [S.l: s.n.], v. 1 ,2010.

JIN, J. *et al.* Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 29, p. e4219, 2016.

JONES, L.W. *et al.* Effects of presurgical exercise training on systemic inflammatory markers among patients with malignant lung lesions. **Appl Physiol Nutr Metab**, v.34, n.2, p.197-202, 2009.

KELLY, C. *et al.* Macrolide antibiotics for bronchiectasis. **Cochrane Database Syst Rev**; v. 3, 2018.

KIM, B. *et al.* The multiplex bead array approach to identifying serum biomarkers associated with breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 11, n. 2, p. 1-12, 2009.

KING, P.T. *et al.* Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. **Respir. Med.**, v. 101, n. 8, p. 1633–1638, 2007.

KOENIG, W. *et al.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. **Circulation**, v.99, p. 237-42, 1999.

KOULOURIS, N.G. *et al.* Tidal expiratory flow limitation, dyspnea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. **Eur Respir J.**, v. 21, n. 5, p. 743-8, 2003.

LEE, A.L. *et al.* The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis – a randomized controlled trial. **Respiratory Research.**, v. 15, n. 44, p. 1-10, 2014.

LEE, A.L. *et al.* Airway clearance techniques for bronchiectasis. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 11, 2015.

LEE, A.L. *et al.* Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 9, 2017.

LEE, A.L. *et al.* Pulmonary Rehabilitation in Individuals With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review. **Arch Phys Med Rehabil.**, v. 98, n. 4, p. 774-82, 2017a.

LONNI, S. *et al.* Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. **Ann Am Thorac Soc.** v. 12, n. 12, p. 1764–70, 2015.

LOPES, A.J. *et al.* Impact of Different Etiologies of Bronchiectasis on the Pulmonary Function Tests **Clin Med Res.**, v. 13, n. 1, p. 12–9, 2015.

MANDAL, P. *et al.* A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. **Respiratory Medicine.** v. 106, p. 1647-54, 2012.

MARTÍNEZ GARCÍA, M.A. Bronchiectasis: still an orphan disease? **Archivos de bronconeumología** v. 41, n. 8, p. 407–9 , 2005a.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A *et al.* Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. **Chest** v. 128, n. 2, p. 739–745 , 2005b.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Chest.**, v. 132, n. 5, p. 1565–72, 2007.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A *et al.* Association Between Bronchiectasis , Systemic Inflammation , and TNF  $\alpha$ . **Arch Bronconeumol** v. 44, n. 1, p. 8–14 , 2008.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. **Eur Respir J**, v. 43, p. 1357–67, 2014.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A *et al.* Cómo valorar la gravedad y el pronóstico de las bronquiectasias. **Monografías Archivos de Bronconeumología** v. 3, n. 1, p. 10–18 , 2016.

MARTINEZ-GARCIA, M.A. *et al.* Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease** v. Volume 12, p. 275–284 , 2017.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. **Arch Bronconeumol.** v. 54, n 2, p.79–87, 2018a.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. **Arch Bronconeumol.**, v. 54, n. 2, p. 88-98, 2018b.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* Bronchiectasis and chronic airway disease. It is not just about asthma and COPD. **Chest.** n.154 , p. 737-739, 2018c.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* Prognostic value of frequent exacerbations in bronchiectasis: the relationship with disease severity. **Arch Bronconeumol.** v. 55, n.2, p.81–87, 2019.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* Pseudomonas aeruginosa and lung function decline in patients with bronchiectasis. **Clin Microbiol Infect.**, n.4, 2020.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* RIBRON: The spanish Online Bronchiectasis Registry. Characterization of the First 1912 Patients. **Arch Bronconeumol.** v.57, n.1, p.28-35, 2021a.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. *et al.* Personalized approaches to Bronchiectasis. **Expert Review Of Respiratory Medicine**; v.15, n.4 ,2021b.

MENÉNDEZ R, *et al.* Systemic Inflammation during and after Bronchiectasis Exacerbations: Impact of *Pseudomonas aeruginosa*. **J. Clin. Med.**, v. 9, p. 2631, 2020.

MCDONNELL M.J. *et al.* Non cystic fibrosis bronchiectasis:A longitudinal retrospective observational cohort study of Pseudomonas persistence and resistance. **Respir Med.** v.109, n. 6, p.716–726, 2015

MIRAVITLLES M. *et al.* Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. **Eur Respir J**, v. 39, p. 1354–60, 2012.

MURRAY, M.P. *et al.* Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. **Eur Respir J.**, v. 33, n. 2, p. 312-8, 2009a.

MURRAY, M. P. *et al.* Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. **European Respiratory Journal** v. 34, n. 2, p. 361–364 , 2009b.

NASCETTI, S. *et al.* Variables associated with fibrinogen in a population-based study: interaction between smoking and age on fibrinogen concentration. **Eur J Epidemiol**, v.17, n.10, p. 953-8, 2001.

NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature.**, v. 420, n. 6917, p. 846–52, 2002.

NAVARATNAM, V. *et al.* Paediatric and adult bronchiectasis: monitoring, cross-infection, role of multidisciplinary teams and self-management plans. **Respirology**, v. 24, n. 2, p. 115 – 26, 2019.

O'DONNELL, A.E. Bronchiectasis. **Chest**, v. 134, p. 815–23, 2008.

OLIVEIRA, C. *et al.* Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. an analysis of the Spanish historical bronchiectasis registry. **Arch Bronconeumol**, v. 53, n. 7, p. 366–74, 2017.

OLIVEIRA, M.J. **Estudo analítico e marcadores inflamatórios.** In: COSTA, J.C. (organizador). Bronquiectasias: revisão clínica. Portugal: Imunotek, 2015.

PASTEUR, M.C. *et al.* British thoracic Society guidelines for non-CF bronchiectasis. **Thorax**, v.65, p. i1 – i58, 2010.

PEPYS, M.B.; HIRSCHFIELD, G.M. C-reactive protein: a critical update. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n.12, p. 1805–12, 2003.

PEREIRA, M.C. *et al.* Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. **J. bras. pneumol.**, v. 45, n. 4, p , 2019.

PEREIRA, C.A.; SATO, T.; RODRIGUES, S.C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **Jornal brasileiro de pneumologia : publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 33, n. 4, p. 397–406 , 2007.

POLVERINO, E. *et al.* European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. **Eur Respir J.**, v. 50, n. 3, p. 1700629, 2017.

POSADAS, T. *et al.* C-reactive protein concentration in steady-state bronchiectasis: prognostic value of future severe exacerbations. Data from the Spanish Registry of Bronchiectasis (RIBRON) (IN PRESS). **Arch Bronconeumol.**, v. 57, n. 1, p. 21 – 7, 2021

REID LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. **Thorax** n.5, p.233-247, 1950.

- RICHARDSON H. *et al.* The microbiome in bronchiectasis. **Eur Respir Rev.** v.28, 2019.
- ROGERS, G.B. *et al.* Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. **Thorax**, v. 68, p. 731–737, 2013.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC – 2004. **J Bras Pneumol**, v.30, supl.5, p.S1-S42, 2004.
- SHEIKH, A. *et al.* Long-acting beta-2-agonists for bronchiectasis. **Cochrane Database Syst Rev.** v. 4, 2001.
- SHI, Z. L. *et al.* Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review. **Pulm Pharmacol Ther.**, v. 28, n. 2, p.171-8, 2014,
- SALEH, A.D. *et al.* The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. **Respiratory Medicine**, v. 127, p. 33-9, 2017.
- SANTOS, V.M.; CUNHA, S.F.C.; CUNHA, D.F. Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.46, n. 3, 2000.
- SCHIVINSKI, C.I.S. *et al.* **Fisioterapia respiratória nas bronquiectasias.** In: FIGUEIREDO, M.R.F. (organizadora). Manual de Bronquiectasias. Barueri: AC Farmacêutica, 2012.
- SIN, D.D.; MAN, S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Circulation**, v.107, n.11, p.1514-9, 2003.
- SMITH, M.P. Diagnosis and management of bronchiectasis. **CMAJ**, v. 189, n. 24, p. 828-35, 2017.
- SOLWAY, S. *et al.* A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Walk Tests Used in the Cardiorespiratory **Domain**, v. 119, n. 1, p. 256-270, 2001.
- SONG, S.W. *et al.* Preoperative Serum Fibrinogen Level Predicts Postoperative Pulmonary Complications After Lung Cancer Resection. **Ann. Thorac. Surg.**, v.81, n.6, p. 1974-81, 2006.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - SBPT. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Pneumol**, v.28, p.1-221, 2002.
- SPRUIT, M.A. Pulmonary rehabilitation. **Eur Respir Rev.** v.23, n.131, p.55-63, 2014.
- TRACEY, D. *et al.* Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action : A comprehensive review. V. **117**, p. 244–279, 2008.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Biblioteca Universitária. **Guia de normalização de trabalhos acadêmicos da Universidade Federal do Ceará.** Fortaleza, 2019.

WANG , R. et al. The contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to clinical outcomes in bronchiectasis: a prospective cohort study. **Ann Med.** V.53, n.1,p.459-469, 2021.

WILLIAMSON, A.M.; SNYDER, L.M. **Wallach: interpretação de exames laboratoriais.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

WILSON, C.B. *et al.* Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 156, p. 536– 41, 1997.

WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee.* .**World Health Organization technical report series.** [S.l: s.n.]. , 1995.

WILSON, C.B. *et al.* Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *European Respiratory Journal* v. 12, n. 4, p. 820–824 , 1 out. 1998.

WILLIAMSON, MARY A. - SNYDER, L. MICHAEL.Wallach - Interpretação de Exames Laboratoriais - 10ª Ed. 2016

WU, Q. *et al.* Long-term macrolides for non- cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. **Respirology.**, v. 19, n. 3, p. 321-9, 2014.

## APENDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome do paciente: \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( )  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_

### II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado: ‘‘ESTUDO MICROBIOLÓGICO DOS PACIENTES COM BRONQUIECTASIAS NÃO FIBROSE CÍSTICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM MEDIADORES INFLAMATORIOS’’ que tem por objetivo avaliar dados microbiológicos do escarro e correlacionar com marcadores inflamatórios e avaliar se há correlação com a manifestação clínica, funcional, de imagem, qualidade de vida e gravidade de doença.

### III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O senhor(a) não será prejudicado quanto a continuidade do seu tratamento, com isso, o senhor(a) receberá atendimento com os mesmos médicos, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas, sem que haja qualquer alteração na sua rotina dentro do serviço,

Quanto aos exames rotineiros, serão feitos os exames laboratoriais sem risco adicional, que são utilizadas técnicas comuns do próprio exame de sangue, para observar as dosagens de marcadores de inflamação. Também precisaremos saber como vai ficar a musculatura

Responderão também a um questionário de qualidade de vida, tosse crônica, fadiga, ansiedade e depressão e de dispneia (falta de ar) que serão aplicados pelo próprio pesquisador, para saber como está sua qualidade de vida, tosse, fadiga, grau de ansiedade e depressão. Os questionários tratam de perguntas pessoais sobre esses temas, o que podem gerar algum constrangimento de sua parte, mas não se preocupe, pois o profissional que irá aplicar essas perguntas estará devidamente treinado para isso.

### IV - AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo).

Sem risco ( ) Risco mínimo (x) Risco médio ( ) Risco baixo ( ) Risco maior ( )

### V - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O senhor(a) terá acesso quando quiser as informações, riscos e benefícios relacionados com o trabalho. Caso queira, o(a) senhor(a) poderá retirar seu consentimento para não participar mais do trabalho, sem prejuízo ao seu tratamento na instituição.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

O(a) senhor(a) deverá:

1. Ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para elucidar eventuais dúvidas;
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo sem prejuízo ao seu tratamento na instituição;

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade, pois as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
4. Será mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas;
5. Publicação dos dados e resultados somente para essa pesquisa resguardando sua identidade;
6. Declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo Investigador Responsável e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas.

**VI – INFORMAÇÕES DE NOME, ENDEREÇO E TELEFONE DO RESPONSÁVEL LEGAL PELA PESQUISA.**

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Nome do pesquisador principal: Mara Rubia Fernandes de Figueiredo

Cargo/Função: Médica Pneumologista , Inscrição conselho regional: nº. 6197

Endereço: Avenida Frei Cirilo, 3480 – Cajazeiras – Ambulatório de bronquiectasias

Telefone: (85) 3101-4124

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COMEP/HM), que trata-se de um órgão colegiado, compostos por profissionais de diferentes áreas do conhecimento e por representantes da comunidade, sendo responsável pela avaliação ética e metodológica dos projetos de pesquisa que envolvam seres humanos, localizado na Rua Frei Cirilo, número 3480, Messejana; Podendo entrar em contato de segunda a sexta das 8 as 16 horas por meio do Telefone: 32473342.

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

---

**Assinatura do paciente/representante legal**

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

**Assinatura da testemunha**

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

---

**Assinatura do responsável pelo estudo**

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

<b>FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA- PARTE 1</b>		
Responsável pelo preenchimento: _____	Data:     /     /	
<b>I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO</b>		<b>RESPOSTA</b>
<b>Nome:</b> _____ <b>Registro:</b> _____	<b>1</b>	
<b>Endereço:</b> _____ <b>Cidade:</b> _____ <b>Bairro:</b> _____ <b>CEP:</b> _____ <b>Estado:</b> _____	<b>2</b>	
(1) Alvenaria   (2) Taipa   (3) Piso cerâmica   (4) Piso cimento   (5) Teto forrado (6) Teto em telha   (7) Água encanada – Rede / Poço   (8) Esgoto – Rede / Fossa		
<b>Naturalidade:</b> _____ <b>Data de nascimento:</b> _____	<b>3</b>	
<b>Telefone(1):</b> (   ) _____ <b>Telefone(2):</b> (   ) _____	<b>4</b>	
<b>II – DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS</b>		<b>RESPOSTA</b>
<b>Idade:</b> _____ anos	<b>5</b>	
<b>Cor</b> (autoreferida): (1) Branca   (2) Negra   (3) Amarela   (4) Parda	<b>6</b>	
<b>Gênero:</b> (1) Feminino   (2) Masculino	<b>7</b>	
<b>Situação conjugal:</b> (1) Casado/união   (2) Solteiro   (3) Viúvo   (4) Separado	<b>8</b>	
<b>Religião:</b> (1) Católica   (2) Evangélica   (3) Outra Qual?	<b>9</b>	
<b>Situação laboral:</b> (1) Aposentado   (2) Afastado do trabalho   (3) Não trabalha (4) Dependente da família   (5) Empregado   (6) Autônomo   (7) Trabalho informal	<b>10</b>	
<b>Qual a ocupação?</b>		
<b>Rendafamiliar</b> (somatório mensal total dos rendimentos)? R\$ _____	<b>11</b>	
<b>Mora com:</b> (1) Pais   (2) Familiares   (3) Amigos   (4) Companheiro   (5) Sozinho	<b>12</b>	
<b>Mora com quantas pessoas:</b>	<b>13</b>	
<b>Escolaridade:</b> (1) Nunca estudou   (2) Ensino fundamental incompleto   (3) Ensino fundamental completo   (4) Ensino médio completo   (5) Ensino médio incompleto (6) Ensino superior incompleto   (7) Ensino superior completo	<b>14</b>	
<b>Hábitos de vida:</b> (1) Atividade física   (2) Etilismo   (3) Tabagismo (a) Diário   (b) Semanal: _____ vezes por semana   (c) Mensal: /vezes por mês	<b>15</b>	
<b>Histórico tabágico:</b> (1) Fuma desde os _____ anos. Atualmente fuma, em média, _____ cigarros por dia. (2) Ex-fumante. Fumou dos _____ aos _____ anos. Fumou, em média, _____ cigarros por dia.	<b>16</b>	
<b>Doenças associadas:</b> (1) Diabetes   (2) HAS   (3) Doença cardíaca   (4) Câncer (5) Doença pulmonar   (6) Doença renal   (7) Doença hepática   (8) Alterações ortopédicas (9) Doenças neurológica   (10) Doença reumatológica   (11) Dç Intestinais (12) Rino-Sinusite   (13) HIV   (14) outros	<b>17</b>	
<b>Já participou da Reabilitação Pulmonar?</b> (1) Não   (2) Sim Quando? _____	<b>18</b>	
<b>Fisioterapia respiratória ou aparelhos que remove secreção?</b> (1) Não   (2) Sim Qual frequência semanal? _____ Quanto tempo? _____ Quando? _____		

<b>FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA- PARTE 2</b>		
Responsável pelo preenchimento: _____	Data: / /	
<b>III – DADOS CLÍNICOS</b>		<b>RESPOSTA</b>
<b>Início dos sintomas respiratórios:</b> (1) Infância (2) Adulto Ano de início : _____ Ano do diagnóstico (TCAR) : _____	<b>19</b>	
<b>Sintomas referidos</b> <b>(1) Tosse</b> (a) eventual (b) frequente (c) ausente <b>(2) Expectorção</b> (a) eventual (b) frequente (c) ausente <b>(3) Aspecto</b> (a) mucoide (b) mucopurulenta (c) purulenta (d) com sangue <b>(4) Escala de cor – MURRAY</b>  <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">a)</div>   </div> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">M</div>   </div> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">MP</div>   </div> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">P</div>   </div> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">P</div>   </div> </div> </div> </div> </div>	<b>20</b>	
<b>(4) Hemoptise</b> (a) eventual (b) frequente (c) ausente <b>(4.1) Precisou Internamento?</b> (a) Não (b) Sim Volume descrito: _____ ml/episódio <b>(4.2) Tratamento :</b> ( a ) clinico ( b ) embolização ( c ) cirúrgico <b>(5) Dispneia</b> (a) Não (b) Sim mMRC: _____ <b>(6) Chiado</b> (a) eventual (b) frequente (c) ausente <b>(7) Dor torácica</b> (a) eventual (b) frequente (c) ausente <b>(8) Sintoma nasal</b> (a) eventual (b) frequente (c) ausente <b>(9) Queixa auditiva</b> (a) eventual (b) frequente (c) ausente <b>(9) Emagrecimento</b> (a) eventual (b) frequente (c) ausente		
<b>Histórico da moléstia atual:</b> _____ _____ _____	<b>21</b>	

_____		
_____		
<b>Antecedentes patológicos familiares:</b> (1) Asma ( a ) Não ( b ) Sim _____ (2) Casamento consanguíneo pais ( a ) Não ( b ) Sim _____ (3) Bronquiectasia na família ( a ) Não ( b ) Sim _____ (4) Doença pulmonar na família ( a ) Não ( b ) Sim _____ (5) Tuberculose ( a ) Não ( b ) Sim _____ (6) Dç Cardíaca - Familiar ( a ) Não ( b ) Sim _____	22	
<b>História patológica progressiva:</b> (1) Asma ( a ) Não ( b ) Sim _____ (2) Tuberculose ( a ) Não ( b ) Sim _____ (3) Infecção respiratória grave na infância ( a ) Não ( b ) Sim _____ (4) Pneumonias de repetição ( a ) Não ( b ) Sim _____ (5) Sarampo prévio ( a ) Não ( b ) Sim _____ (6) Coqueluche ( a ) Não ( b ) Sim _____	23	
<b>Ressecção pulmonar progressiva:</b> 1) (a) Não (b) Sim Qual ? _____ Data _____ 2) Houve melhora dos sintomas: (a) Não (b) Sim 3) Retorno dos sintomas, quanto tempo após cirurgia _____ 4) Houve exacerbações após cirurgia: (a) Não (b) Sim 5) Quanto tempo após a cirurgia? _____ 6) Houve complicação cirúrgica? (a) Não (b) Sim 7) Qual a indicação da cirurgia? (a) hemoptise (b) Infecções (c) Outras Cirurgia ORL previa (1) Não (2) Sim _____	24	
_____	25	
<b>EXAME FÍSICO</b>		
<b>Exame Físico Geral:</b> Consciente S/N Orientado S/N	26	
Peso: _____ Kg Altura: _____ m IMC: _____ Kg/m <sup>2</sup> CB: _____	27	
CMB: _____ DCT: _____ Diagnóstico: _____		
Frequência cardíaca: _____ bpm Frequência respiratória: _____ ipm Saturação periférica de oxigênio: _____ % Temperatura: _____ °C	28	
<b>Ausculta Pulmonar :</b> Normal (1) Alterada (2) _____	29	
(1) Hipocratismo digital (a) Não (b) Sim (2) Cianose (a) Não (b) Sim (3) Tiragem (a) Não (b) Sim (4) Deformidade torácica (a) Não (b) Sim	30	
(1) Bom estado geral (2) Regular estado geral (3) Mau estado geral	31	
<b>Microbiologia:</b> 1. Colonização por Pseudomonas ( a ) Não ( b ) Sim _____ 2. Colonização por outro agente ( a ) Não ( b ) Sim _____	32	
<b>Radiografia de tórax</b> Data ( ___/___/___ ) : Normal ( 1 ) Alterada ( 2 )	33	
<b>Tomografia computadorizada de tórax Alta resolução</b> DATA ( ___/___/___ ) 1-Numero de lobos acometidos: um (a) dois (b) três (c) quatro (d) cinco (e)	34	

<b>2-Localização :</b> LSD ( a ) LSE ( b ) LM ( c ) Lingula ( d ) LID ( e ) LIE ( f ) <b>3.Morfologia</b> ( a ) cilíndrica ( b ) sacular (cística) ( c ) tração ( d ) varicosa <b>4. Há situs inversus / destrocardia</b> ( a ) não ( b ) sim		
<b>Função Pulmonar :</b> <b>1. Normal</b> ( ) <b>Alterado</b> ( ) <b>2. Distúrbio</b> ( a ) <b>Restritivo</b> ( ) <b>Obstrutivo</b> ( ) <b>Indefinido</b> <b>3. Leve</b> ( a ) <b>Moderado</b> ( b ) <b>Grave</b> ( c ) <b>Valores Pós BD</b> <b>CVF(L)</b> _____ <b>VEF1 ( L/Min )</b> _____ <b>VEF1/CVF</b> _____ <b>4.Resposta BD</b> ( ) <b>Não</b> ( ) <b>Sim</b> _____	35	
<b>Outros exames</b> (1)Espermograma _____ Data _____ (2) Cloro Suor _____ Data _____ (3) Imunoglobulina _____ Data _____ (4) TC Seios Face _____ Data _____ (5) Ecocardiograma _____ Data _____ (6) EDA _____ Data _____ (7) $\alpha$ 1 Antitripsina _____ Data _____ (8) Broncoscopia _____ Data _____ (8) Outros _____ Data _____	36	
<b>Etiologia da doença:</b> (1) Desconhecida (2) Causa definida	37	
<b>Se suspeita p Discinesia preencher PICADAR</b> <b>Escore PICADAR ( Anexo )</b>	38	
<b>Bronquiectasia secundaria a:</b> (1) TBC (2) MNTB (3) Pós-infecção (4) Neoplasias (5) Def. Ig/IDCV (6) Kartagener (7) Discinesia Ciliar (8) ABPA (9) Def.A1 (10) DRGE/Aspiração (11) Reumatológica (12) Sequestro (13) Dc Intestinais (14) Outra:	39	
<b>Gravidade da Bronquiectasias:</b> (1) Leve (2) Moderado (3) Grave  <b>Pontuação FACED:</b> _____  <b>Escore FACED</b> <b>F-VEF1 ( % do predito ) :</b> > ou igual 50% = 0 < 50% = 2  <b>A- Idade :</b> < 70a anos = 0 > ou igual a 70 anos = 2  <b>C- Colonização</b> crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : Não = 0 Sim = 1  <b>E- Extensão</b> ( N de lobos afetados ) : 1-2 lobos= 0 > 2 lobos =1  <b>D- mMRC Dispneia :</b> 0-II=0 III-IV= 1  0-2 Leve 3-4 : Moderada 5-7 Grave	40	
<b>IV – DADOS SOBRE SEGUIMENTO DO TRATAMENTO</b>		<b>RESPOSTA</b>
<b>1. Quantas exacerbações apresentou no últimos ano ( uso de antibiótico ) ?</b> (a) nenhuma (2) 1-2 (3) mais que 3 Datas: _____ Medicamentos utilizados _____ Exames: _____	41	
<b>2. Internamento no ultimo ano pela bronquiectasias ?</b> (1)Não (2) Sim		

3.Quantas vezes internou-se no ultimo ano ? _____						
<b>Desde quando faz tratamento da Bronquiectasia? Data:</b> _____					42	
<b>Você é assíduo nas consultas médicas ?</b> (1) Não (2) Sim					43	
<b>Medicamentos:</b> (1) LABA (2) CI (3) CO (4) Azitromicina (5) NAcetil (6) Xantina (7) LAMA (8) <b>Se item 4 , qual posologia e inicio de uso?</b> Outros _____ _____ _____					44	
<b>Você toma sua medicação nos horários corretos e de acordo com a prescrição médica?</b> (1) Não (2) Sim					45	
<b>Você consegue ter acesso a medicação prescrita pelo médico no SUS?</b> (1) Não (2) Sim (3) Acesso em parte e complementa com recurso próprio					46	
<b>Vacinação</b> (1) Antipneumococica 23 PS datas ____/____/____ 13 Conjugada data ____/____/____ (a) fez ( b ) não fez Motivo: _____ (2) Antinfluenza Anual (a) Não (b) Sim Caso não, período e motivo que não fez:					47	
<b>Análise do escarro do último ano e microbiologia atual</b>						
<b>Data</b>	<b>material /colônias</b>	<b>patógeno bacteriano</b>	<b>S</b>	<b>R</b>		
<b>Achados microbiológicos outros</b> (1) BAAR (2) MNT (3) Fungos Especificar: _____						
<b>V – EXAMES COMPLEMENTARES – ATUAIS</b>						<b>RESPOSTA</b>
<b>Espirometria</b> (últimos 3 meses) ( ____/____/____ ) Pré-BD Pós-BD Variação					48	
VEF <sub>1</sub> (L/min)	____(____%)	____(____%)	____(____%)			
CVF (L)	____(____%)	____(____%)	____(____%)			
VEF1/CVF	____(____%)	____(____%)	____(____%)			
FEF <sub>25-75%</sub> (L/s)	____(____%)	____(____%)	____(____%)			
<b>Gasometria arterial</b> (FiO <sub>2</sub> ____%) ( ____/____/____ ) pH pO <sub>2</sub> pCO <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> T BE HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> SaO <sub>2</sub>					49	
<b>Marcadores – Coleta data</b> ( ____/____/____ ) Fibrinogênio: _____ PCR: _____ :Albumina: _____ VHS: _____ _____ Leucócitos – Neutrofilia : ( sim ) _____ ( não ) Eosinofilia: ( sim ) _____ ( não ) Plaquetas :					50	

## ANEXO A – PARECERA CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

HOSPITAL DE MESSEJANA  
DR. CARLOS ALBERTO  
STUDART GOMES



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Impacto da reabilitação pulmonar nos marcadores inflamatórios e capacidade funcional de pacientes com bronquiectasia

**Pesquisador:** Amanda Souza Araújo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 61858216.8.0000.5039

**Instituição Proponente:** Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.844.662

#### Apresentação do Projeto:

A bronquiectasia é caracterizada por dilatação patológica irreversível dos brônquios com supuração local. O sinal clínico mais comum é a tosse crônica, produtiva, com expectoração amarela ou verde e infecções respiratórias recorrentes, com o consequente aumento da morbidade e piora na qualidade de vida. O tratamento da bronquiectasia visa prevenir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas e as exacerbações. Quando o tratamento clínico não controla essa sintomatologia, o número de exacerbações relacionadas à bronquiectasia aumenta, causando uma elevação no número de internações hospitalares, piora dos sintomas como broncorreia e sangramento de vias aéreas, conduzindo a um aumento da morbidade e mortalidade relacionada à doença. Será realizado um estudo do tipo ensaio clínico controlado, aberto e aleatorizado envolvendo pacientes com diagnóstico clínico de Bronquiectasia. O estudo ocorrerá no serviço de Reabilitação Pulmonar (RP) do HM, localizado na cidade de Fortaleza–Ceará–Brasil, no período de Janeiro de 2017 a Dezembro de 2018. Os pacientes provenientes do ambulatório de Bronquiectasia que preencherem os critérios de inclusão serão encaminhados ao pesquisador responsável e submetidos a uma entrevista livre para a avaliação das condições gerais e o esclarecimento de dúvidas, os pacientes que concordarem, assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo. Após aceite, os mesmos serão

**Endereço:** Av. Frei Cirilo 3480

**Bairro:** Messejana

**CEP:** 60.864-285

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3101-7845

**Fax:** (85)3101-7845

**E-mail:** cep.hm@ce.gov.br

HOSPITAL DE MESSEJANA  
DR. CARLOS ALBERTO  
STUDART GOMES



Continuação do Parecer: 1.844.862

aleatorizados em dois grupos: Grupo Reabilitação Pulmonar (GRP) e Grupo Controle (GC).

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral:

- Avaliar o impacto da reabilitação pulmonar nos marcadores inflamatórios e capacidade funcional de pacientes com bronquiectasia.

Objetivo específico:

- Analisar o impacto da reabilitação pulmonar, em pacientes com bronquiectasia quando comparado ao grupo controle em relação as seguintes variáveis:

- níveis séricos de marcadores inflamatórios;
- função pulmonar; força muscular respiratória e periférica; capacidade funcional submáxima de exercício;
- ansiedade, depressão e qualidade de vida;
- Correlacionar os níveis séricos de marcadores inflamatórios com os seguintes parâmetros: função pulmonar, escala de dispneia, teste da caminhada dos 6 minutos, teste do degrau, questionário de qualidade de vida Saint George, ansiedade e depressão e Questionário de Leicester sobre tosse crônica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Inclusão:

- Pacientes com diagnóstico clínico de Bronquiectasia, com doença moderada ou grave de acordo com FACED score (MARTÍNEZ-GARCÍA; et al, 2014);
- Pertencentes do sexo masculino ou feminino com idade maior ou igual a 18 anos e sem restrições ao grupo étnico.

Exclusão:

- Doenças que apresentem limitações ortopédicas que impossibilite deambular;
- Hemoptise e pneumotórax recentes;
- Doença cardiovascular descontrolada e sintomática, insuficiência cardíaca sintomática (NYHA III ), doença cardíaca coronária e hipertensão arterial descontrolados e altos graus de doença arterial oclusiva periférica;
- Insuficiência respiratória grave ( $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$  e/ou  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ );
- Doenças metabólicas descompensadas.

Endereço: Av. Frei Cirilo 3480  
 Bairro: Messejana CEP: 60.864-285  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3101-7845 Fax: (85)3101-7845 E-mail: cep.hm@ce.gov.br

HOSPITAL DE MESSEJANA  
DR. CARLOS ALBERTO  
STUDART GOMES



Continuação do Parecer: 1.844.662

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante onde oferecerá ao mundo da pesquisa atualidades sobre bronquiectasia e marcadores inflamatórios proporcionando com os resultados estratégicos de tratamento para essa comunidade.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Pesquisadora apresentou:

1. Folha de Rosto
2. TCLE
3. Anuência dos setores onde será realizado a pesquisa
4. Termo da Unidade de Pesquisa
5. Carta de Encaminhamento ao CEP
- 6.

**Recomendações:**

Nenhuma recomendação. Projeto bem elaborado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto após passar pelo CEP foi aprovado sem pendência. A Pesquisadora deverá passar pela Unidade de Pesquisa e receber seu crachá que lhe dará permissão para o início de sua pesquisa no hospital solicitado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_808597.pdf	08/11/2016 21:07:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	08/11/2016 21:07:38	Amanda Souza Araújo	Aceito
Outros	Termodecompromisso.JPG	08/11/2016 21:07:13	Amanda Souza Araújo	Aceito
Outros	Cartadeencaminhamento.JPG	08/11/2016 21:04:54	Amanda Souza Araújo	Aceito
Outros	Anuencia.JPG	08/11/2016 21:04:16	Amanda Souza Araújo	Aceito

Endereço: Av. Frei Cirilo 3480  
 Bairro: Messejana CEP: 60.864-285  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3101-7845 Fax: (85)3101-7845 E-mail: cep.hm@ce.gov.br

HOSPITAL DE MESSEJANA  
DR. CARLOS ALBERTO  
STUDART GOMES



Continuação do Parecer: 1.844.862

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AmandaProjetoFinal.doc	08/11/2016 21:02:28	Amanda Souza Araújo	Aceito
Outros	aceite_pesquisaclinicaamanda.pdf	08/11/2016 20:58:17	Amanda Souza Araújo	Aceito
Folha de Rosto	Folhad rosteroassinada.pdf	21/10/2016 13:09:39	Amanda Souza Araújo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

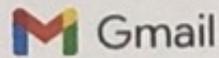
Não

FORTALEZA, 01 de Dezembro de 2016

---

Assinado por:  
VERA LÚCIA MENDES DE PAULA PESSOA  
(Coordenador)

Endereço: Av. Frei Cirilo 3480  
Bairro: Messejana CEP: 60.864-285  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3101-7845 Fax: (85)3101-7845 E-mail: cep.hm@ce.gov.br



Mara Figueiredo &lt;mfigueiredo8@gmail.com&gt;

---

**artigo**

1 mensagem

---

**Eanes Pereira** <eanesp@hotmail.com> 30 de abril de 2021 07:58  
Para: Mara Figueiredo <mfigueiredo8@gmail.com>, Fe <lundgrenf@gmail.com>, Amanda Souza <amandasafisio@hotmail.com>

29-Apr-2021

Dear Dr. Pereira:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Isolation of airway Pseudomonas aeruginosa and their risk factors in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis" in its current form for publication in the *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. You may now be contacted by the Editorial Office during the manuscript preparation process.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,  
Dr. Bruno Baldi  
Editor-in-Chief, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*  
bruno.guedes2@terra.com.br

Dr. Suzana Tanni  
Associate Editor, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*  
suzanapneumo@gmail.com