



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

SILVIA MARIA DA SILVA DORIA TAVARES

**BRONQUIECTASIAS ASSOCIADAS À DPOC GRAVE:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FUNCIONAIS E
ESTRUTURAIS**

***BRONCHIECTASIS ASSOCIATED WITH SEVERE
COPD: CLINICAL, FUNCTIONAL AND STRUCTURAL
FEATURES***

CAMPINAS
2020

SILVIA MARIA DA SILVA DORIA TAVARES

**BRONQUIECTASIAS ASSOCIADAS À DPOC GRAVE:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FUNCIONAIS E
ESTRUTURAIS**

***BRONCHIECTASIS ASSOCIATED WITH SEVERE COPD:
CLINICAL, FUNCTIONAL AND STRUCTURAL
FEATURES***

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título Doutora em Ciências na área de Clínica Médica.

Thesis presented to the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas as part of the title Doctor of Science in Clinical Medicine.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MÔNICA CORSO PEREIRA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA SILVIA MARIA DA SILVA DORIA, E ORIENTADO PELA PROFA. DRA. MÔNICA CORSO PEREIRA.

**CAMPINAS
2020**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

D733b Doria, Silvia Maria da Silva, 1987-
Bronquiectasias associadas a DPOC grave : características clínicas,
funcionais e estruturais / Silvia Maria da Silva Doria Tavares. – Campinas, SP :
[s.n.], 2020.

Orientador: Mônica Corso Pereira.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Bronquiectasia. 2. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 3. Tomografia
computadorizada. 4. Espirometria. 5. Capnografia. I. Pereira, Monica Corso,
1963-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Bronchiectasis associated with severe COPD : clinical, functional
and structural features

Palavras-chave em inglês:

Bronchiectasis
Chronic obstructive pulmonary disease
Computed tomography
Spirometry
Capnography

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Monica Corso Pereira
Oliver Augusto Nascimento
Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro
José Dirceu Ribeiro
Rodrigo Abensur Athanazio

Data de defesa: 27-02-2020

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9227-5209>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8516074804182516>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO
SILVIA MARIA DA SILVA DORIA TAVARES

ORIENTADOR: PROFA. DRA. MÔNICA CORSO PEREIRA

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. MÔNICA CORSO PEREIRA
2. PROF. DR. OLIVER AUGUSTO NASCIMENTO
3. PROFA. DRA. ADYLEIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO
4. PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO
5. PROF. DR. RODRIGO ABENSUR ATHANAZIO

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 27/02/2020

AGRADECIMENTOS

Após anos de pesquisa, eis então a oportunidade de agradecer as pessoas que fizeram parte desta longa trajetória comigo.

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por me iluminar, me guiar, dando bom ânimo e muita força para seguir em frente a cada dia.

Aos meus pais, irmã e avó Anna, pelos valores e princípios, amor incondicional, educação e incentivo de melhoria e busca constante pelo conhecimento.

Ao meu marido, Marcos, pela paciência, compreensão, pelas faltas necessárias, por estar presente em todos os momentos sejam eles de alegria ou de muita tensão. Meu parceiro de vida que me ajudou e tem me ajudado demais a enfrentar os desafios da vida.

Agradeço muito à minha orientadora, Profª Dra Monica Corso Pereira, por ter me dado a oportunidade em fazer parte do seu grupo de trabalho, pela confiança, paciência e dedicação desde o mestrado até o término do doutorado. Pelos incansáveis diálogos, reuniões e total apoio necessário. Pessoa com amplo conhecimento que tive a honra de conviver, aprender ao longo destes anos e retribuir esta homenagem.

Agradeço aos demais professores e colaboradores da Unicamp do ambulatório de Pneumologia e laboratório de função pulmonar, pela amizade, ensinamentos, os quais foram essenciais para meu desenvolvimento profissional e na pesquisa, assim como agradeço aos funcionários, que fazem com que tudo funcione da melhor maneira possível, em especial ao Ft. Marcos Mello que com excelência sempre me ajudou a conduzir o trabalho com os pacientes, pelos inúmeros conselhos e dicas atribuídos ao longo destes anos.

Agradeço imensamente a todos os pacientes que se dedicaram a participar da pesquisa, pela confiança, comprometimento e a contribuição com a ciência, sem vocês nada disso seria possível.

A todos os amigos e colegas que cruzaram o caminho, agradeço pelo convívio, troca de experiências, amizade e solidariedade partilhadas.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Número de processo: 88882.434907/2019-01

Os autores agradecem ao Espaço da Escrita - Pró-Reitoria de Pesquisa – UNICAMP, pelos serviços de idiomas prestados.

Enfim, agradeço a todos aqueles que participaram direta ou indiretamente para realização desta tese de doutorado, sem os quais não teria se tornado uma realidade e os quais serei eternamente grata.

RESUMO

Bronquiectasias são frequentemente identificadas em pacientes com DPOC, principalmente em pacientes graves, mas a relevância desse achado ainda não é clara. Os objetivos deste estudo foram identificar e descrever os achados tomográficos em pacientes com DPOC grave e com bronquiectasias, comparar pacientes com e sem bronquiectasia quanto às variáveis clínicas, funcionais e de qualidade de vida, e investigar se alguma das características clínicas, funcionais ou microbiológicas ajuda a prever a presença de bronquiectasias em pacientes com DPOC grave. **Métodos:** Noventa e oito pacientes com DPOC (GOLD 3 e 4) foram incluídos para avaliação clínica, microbiológica, de qualidade de vida; realizaram tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e avaliação funcional [espirometria, teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e capnografia volumétrica (CV)]. Os pacientes foram classificados de acordo com os achados na TCAR em dois grupos: bronquiectasias em pelo menos dois lobos pulmonares (BC) ou bronquiectasias ausentes ou em apenas um lobo pulmonar (NBC). Os grupos BC e NBC foram comparados para todas as variáveis, foram realizadas análise de regressão logística para identificação de fatores que poderiam predispor à presença de bronquiectasias, e análise de regressão linear para identificar fatores relacionados à gravidade da bronquiectasia (avaliada pelo escore tomográfico). **Resultados:** Bronquiectasias foram encontradas em 24,5% dos pacientes. Pacientes com BC apresentaram menor carga tabágica e menor índice de B.O.D.E. que do grupo NBC. Não houve diferença entre os grupos quanto à idade, sexo, número de exacerbações ou na qualidade de vida. Não foi encontrada diferença significativa na comparação entre os grupos quanto à frequência de isolados bacterianos positivos nos exames de escarro. Quanto aos parâmetros funcionais, também não foi encontrada diferença significativa nas variáveis da espirometria nem da CV. Somente houve diferença entre os grupos no TC6, no qual pacientes do grupo BC caminharam distâncias maiores ($p < 0,05$). A chance de ter bronquiectasia foi 4,8 vezes maior na presença de cultura de escarro positivo e 2,17 vezes maior para cada ponto menor no índice B.O.D.E. Além disso, quanto maior o Slope3 na CV, maior a chance de encontrar bronquiectasias na TCAR. Quanto à gravidade dos escores tomográficos, quanto maior o escore para bronquiectasias, maior a queda SpO_2 no TC6 e menor a CVF. No grupo BC, bronquiectasias tiveram distribuição predominantemente bilateral, nos lobos inferiores. Foi frequente o achado de espessamento peribrônquico, de aprisionamento aéreo, e de enfisema. **Conclusões:** Bronquiectasias são frequentes em pacientes com DPOC grave, identificadas em 24,5% dos nossos pacientes. Pacientes com bronquiectasias tiveram menor carga tabágica, menor índice de B.O.D.E. e caminharam mais que os pacientes sem bronquiectasias. Além disso, quanto mais grave a lesão estrutural (maior o escore de bronquiectasias), pior a função pulmonar e maior a queda da oxigenação no exercício. A chance de ter bronquiectasias foi 4,8 vezes maior na presença de cultura de escarro positiva. A grande variabilidade de achados estruturais e funcionais encontrada nesse estudo reforça a necessidade de avaliar o paciente com múltiplas ferramentas, de modo a personalizar o diagnóstico clínico e funcional.

Palavras-chave: Bronquiectasia, Doença pulmonar obstrutiva crônica, Tomografia computadorizada, Espirometria, Capnografia.

ABSTRACT

Bronchiectasis is often identified in patients with COPD, especially in severe ones, but the relevance of this finding is unclear. The objectives of this study were to identify and describe the tomographic findings in patients with severe COPD and bronchiectasis, to compare patients with and without bronchiectasis according to the clinical, functional and quality of life variables, and to investigate if some of the clinical, functional or microbiological characteristics may predict the presence of bronchiectasis in patients with severe COPD. Methods: Ninety-eight patients with COPD (GOLD 3 and 4) were included for clinical, microbiological, quality of life assessment; they performed high-resolution computed tomography (HRCT) and functional evaluation [spirometry, 6-minute walk test (6MWT) and volumetric capnography (VC)]. The patients were classified according to the HRCT findings into two groups: presence of bronchiectasis in at least two pulmonary lobes (BC), or no bronchiectasis or its presence in just one pulmonary lobe (NBC). The BC and NBC groups were compared for all variables; logistic regression analysis was performed to identify factors that may predispose to the presence of bronchiectasis, and linear regression analysis was done to identify factors related to the severity of bronchiectasis (assessed by tomographic score). Results: Bronchiectasis was found in 24.5% of the patients. BC patients had lower smoking load and lower B.O.D.E. index than the NBC group. There was no difference between groups regarding age, sex, number of exacerbations or quality of life. No significant difference was found in the comparison between the groups regarding the frequency of positive bacterial isolates in sputum sample. Concerning functional evaluation there was no significant difference in spirometry or VC. There was only difference between groups in the 6MWT, in which patients in the BC group walked greater distances ($p < 0.05$). The chance of having bronchiectasis was 4.8 times greater in the presence of positive sputum culture and 2.17 times greater for each minor point in the B.O.D.E. index. In addition, the higher the Slope3 in VC, the greater chance of finding bronchiectasis on HRCT. Regarding tomographic scores, the higher score for bronchiectasis, the greater the SpO₂ fall on the 6MWT, and the lower the Forced Vital Capacity (FVC). In the BC group, bronchiectasis had a predominantly bilateral distribution in the lower lobes. Peribronchial thickening, air trapping, and emphysema were frequent. Conclusions: Bronchiectasis is common in patients with severe COPD, identified in 24.5% of our patients. Patients with bronchiectasis had lower smoking load, lower B.O.D.E. index and walked more than patients without bronchiectasis. In addition, the more severe the structural injury (the higher the score for bronchiectasis), the worse the lung function and the greater the fall in oxygenation during exercise. The chance of having bronchiectasis was 4.8 times greater in the presence of positive sputum culture. The great variability of structural and functional findings found in this study reinforces the need to evaluate the patient with multiple tools, in order to personalize the clinical and functional diagnosis.

Keywords: Bronchiectasis, Chronic obstructive pulmonary disease, Computed tomography, Spirometry, Capnography

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação espirométrica da DPOC	17
Figura 2 - Classificação combinada ABCD na DPOC	18
Figura 3 - Fisiopatogenia das bronquiectasias: “círculo vicioso” dos diversos fatores envolvidos.	20
Figura 4 - Eventos envolvidos no surgimento de bronquiectasias em pacientes com DPOC	22
Figura 5 - Fluxograma dos pacientes incluídos na pesquisa	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC	35
Tabela 2 - Características funcionais de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC.....	36
Tabela 3 - Características microbiológicas de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC.....	37
Tabela 4 - Características dos questionários de qualidade de vida de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC	38
Tabela 5 - Escores tomográficos para cada uma das alterações observadas nas tomografias de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC	39
Tabela 6 - Achados tomográficos no grupo BC (N=24)	40
Tabela 7 - Resultados da análise de regressão logística multivariada	41
Tabela 8 - Coeficientes de correlação linear entre o escore de bronquiectasias e variáveis analisadas	42

LISTA DE ABREVIATURAS

AP/Ao	- Razão tronco da Pulmonar/Aorta
AQ20	- Questionário de vias aéreas 20 - <i>“Airways Questionnaire 20”</i>
ATS	- Sociedade Americana de Tórax (American Thoracic Society)
BC	- Bronquiectasia
BD	- Broncodilatador
BODE	- Sigla para escore multidimensional de gravidade de DPOC: B <i>body mass index</i> ; O <i>airflow obstruction</i> ; D <i>dyspnea</i> ; E <i>exercise capacity</i>
BORG	- Escala de dispneia de Borg
CAT	- <i>COPD assessment test</i>
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
cmH₂O	- Centímetros de água
CO₂	- Dióxido de carbono
CPT	- Capacidade pulmonar total
CRF	- Capacidade residual funcional
CV	- Capnografia Volumétrica
CVF	- Capacidade vital forçada
DCM	- Distância caminhada
Dp	- Desvio padrão
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DGRE	- Doença do Refluxo Gastroesofágico
DVA	- Doença de Vias aéreas
ENF	- Enfisema
ERS	- <i>European Respiratory Society</i>
EtCO₂	- Nível de dióxido de carbono liberado no final da expiração
FC	- Frequência Cardíaca
FCM	- Faculdade de Ciências Médicas

FEF 25-75%	- Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da Capacidade Vital Forçada
FR	- Frequência Respiratória
GOLD	- <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	- Hipótese Diagnóstica
HES	- Hospital Estadual Sumaré
HMA	- História da Moléstia Atual
HP	- Hipertensão Pulmonar
IMC	- Índice de massa corporal
Kg	- Quilograma
Kg/m²	- Quilograma/ metro quadrado
L	- Litros
m	- Metro
mcg	- microgramas
min	- Minuto
ml	- Mililitros
mm	- Milímetro
mmHg	- - Milímetro de Mercúrio
MPP	- Microorganismos potencialmente patogênicos
MRC	- <i>Medical Research Council</i>
NBC	- Não bronquiectasia
O₂	- Oxigênio
OR	- Razão de probabilidade
P2Slp	- Slope da fase 2
P3Slp	- Slope da fase 3
PA	- Pressão Arterial
PaCO₂	- Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO₂	- Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PFE	- Pico de fluxo expiratório
Rpm	- Respiração por minuto
s	- Segundo
SBPT	- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SGRQ	- Questionário de doença respiratória Hospital Saint George
Slp 2	- Slope da fase 2 do capnograma
Slp 3	- Slope da fase 3 do capnograma
SpO₂	- Saturação periférica de oxigênio
TC	- Tomografia Computadorizada
TC6	- Teste de caminhada dos seis minutos
TCAR	- Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tobin	- Índice de respiração superficial de Tobin
UNICAMP	- Universidade Estadual de Campinas
V/Q	- Ventilação/Perfusão
VCO₂	- Excreção de gás carbônico
VEF₁	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VR	- Volume residual
Δ BORG	- Variação na pontuação da escala de dispneia de Borg (final – inicial)
Δ SpO₂	- Variação na Saturação periférica de Oxigênio (final – inicial) no teste de caminhada dos seis minutos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 DPOC	16
1.2 Bronquiectasias na DPOC	21
1.3 Justificativa do estudo	23
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Geral	24
2.2 Objetivos Específicos	24
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	25
3.1 Desenho do estudo e triagem de pacientes	25
3.2 Métodos	26
3.2.1 Questionários e outras variáveis coletadas	27
3.2.1.1 Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)	27
3.2.1.2 Questionário de vias aéreas 20 (<i>"Airways Questionnaire 20"</i> – AQ20)	28
3.2.1.3 Índice de Massa Corporal (IMC)	28
3.2.1.4 Avaliação da dispneia	28
3.2.1.5 Índice de BODE	28
3.2.2 Exames realizados	28
3.2.2.1 Capnografia Volumétrica (CV)	29
3.2.2.2 Espirometria	29
3.2.2.3 Teste de caminhada de seis minutos (TC6)	30
3.2.2.4 Cultura de escarro	31
3.2.2.5 Tomografia de Tórax de Alta Resolução (TCAR)	31
3.2.3 Análise dos resultados e análise estatística	32
4. RESULTADOS	33
4.1 Descrição dos resultados	33
4.2 ORIGINAL ARTICLE (submitted)	43

5. DISCUSSÃO	61
6. CONCLUSÕES	70
7. REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICES	79
ANEXOS	89

1. INTRODUÇÃO

1.1 DPOC

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é definida atualmente pelas normas da Estratégia Global para diagnóstico, manejo e prevenção da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica / *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease* (GOLD) ¹ como uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a vias aéreas e / ou anormalidades alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos. A limitação crônica do fluxo aéreo, característica da DPOC, é resultado de uma mistura de doença das pequenas vias aéreas (por exemplo, bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema), cujas contribuições relativas variam de forma individual.

A obstrução ao fluxo aéreo está normalmente associada a sintomas respiratórios tais quais tosse crônica, dispneia e presença de expectoração com alguns efeitos sistêmicos que interferem diretamente na gravidade e prognóstico ²

O principal fator de risco para DPOC é o tabagismo mas outras exposições ambientais, como a exposição à queima de biomassa e à poluição do ar podem contribuir. Além destas exposições, fatores individuais podem predispor ao desenvolvimento de DPOC. Esses incluem anormalidades genéticas, desenvolvimento pulmonar anormal e envelhecimento acelerado.¹

A DPOC resulta de uma interação complexa entre a carga genética individual e os fatores agressores do meio ambiente, como tabagismo, queima de biomassa, exposições ocupacionais, entre outros. Ainda que o tabagismo seja o principal fator de risco ambiental, menos de 50% dos fumantes desenvolvem DPOC durante a vida. Embora a genética possa desempenhar um papel na modificação do risco de ocorrência de DPOC em fumantes, outros fatores de risco parecem estar envolvidos. Por exemplo, o sexo pode influenciar o início do hábito de fumar, ou os tipos de exposições ocupacionais ou ambientais; o *status* socioeconômico pode estar ligado ao peso ao nascer de uma criança (pois afeta o crescimento e desenvolvimento do pulmão e, por sua vez, a suscetibilidade ao desenvolvimento da doença); a maior

expectativa de vida permitirá maior exposição ao longo da vida a fatores de risco. Compreender as relações e interações entre fatores de risco requer uma investigação mais aprofundada de cada paciente.¹

A DPOC permanece como uma das principais causas de morbidade em todo o mundo e está projetada como a terceira principal causa de morte até este ano de 2020 em adultos.³ Com a crescente prevalência de tabagismo nos países em desenvolvimento, e o envelhecimento da população nos países de alta renda, estima-se que a prevalência da DPOC aumente nos próximos 30 anos, e até 2030 poderá haver mais de 4,5 milhões de mortes anualmente por DPOC e condições relacionadas.^{4,5}

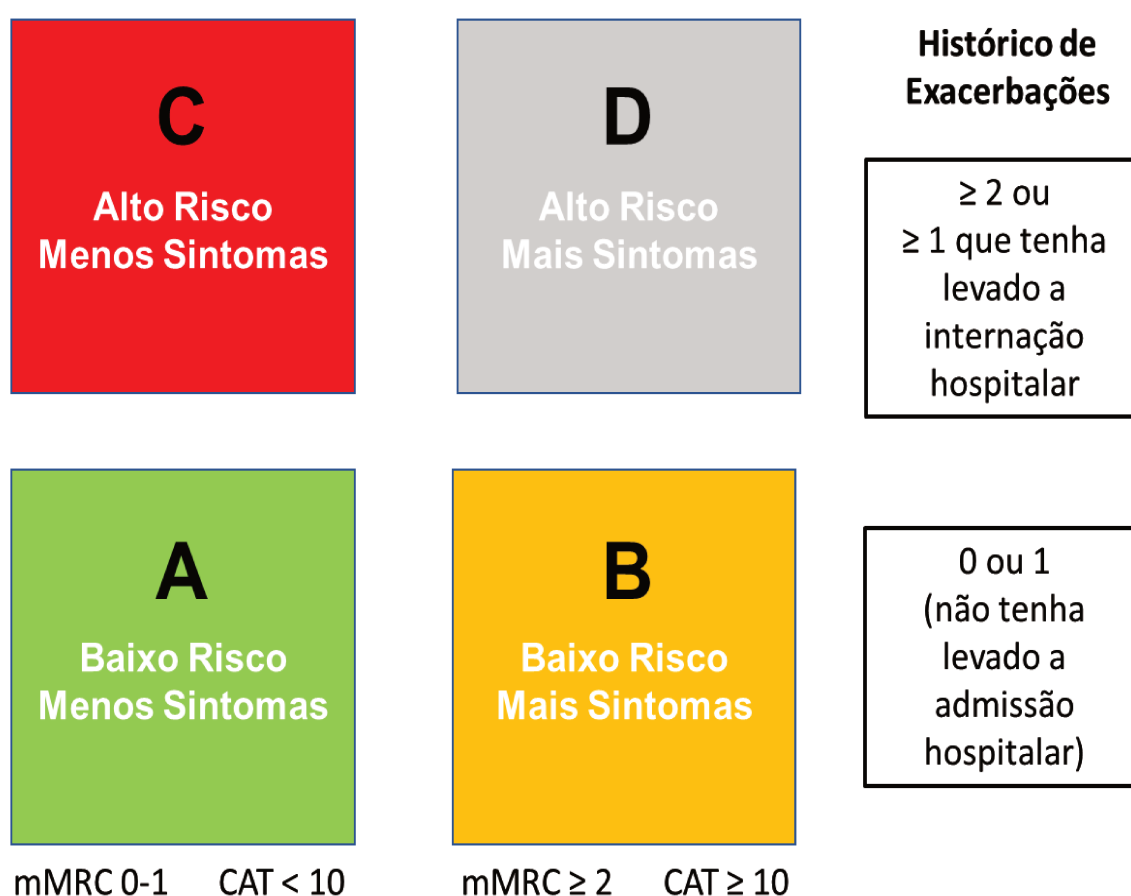
A classificação da gravidade do distúrbio espirométrico de DPOC é feita de acordo com a recomendação no documento do GOLD (2010)⁶. Do ponto de vista da função pulmonar, para todos os níveis de gravidade, é considerada a presença de DPOC quando a relação VEF_1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo)/CVF (Capacidade vital forçada) após broncodilatador (BD) é menor que 0,7. A classificação de gravidade do distúrbio espirométrico se baseia nos valores de VEF_1 após BD, e é dividida em quatro estágios: leve, moderado, grave e muito grave. **(Figura 1)**

Estágio I: Leve	VEF_1 pós-BD $\geq 80\%$
Estágio II: Moderado	VEF_1 pós-BD $\geq 50\%$ e $< 80\%$
Estágio III: Grave	VEF_1 pós-BD $\geq 30\%$ e $< 50\%$
Estágio IV: Muito grave	VEF_1 pós-BD $< 30\%$

Figura 1 - Classificação espirométrica da DPOC ⁽⁷⁾

No documento GOLD de 2011⁽⁷⁾ foi proposto um novo sistema de classificação de gravidade para a DPOC, o sistema ABCD, atualizado no GOLD 2019⁽¹⁾, que combina a presença e intensidade dos sintomas e a ocorrência de exacerbações. Os sintomas são avaliados pela escala de dispneia *Medical Research*

Council modificada (MRC)⁸ e/ou pelo teste de avaliação da DPOC (*COPD assessment test* – CAT). A classificação ABCD define como A, o paciente de baixo risco e menos sintomático, com até uma exacerbação sem hospitalização nos últimos 12 meses; B, o indivíduo de baixo risco, com mais sintomas, e até uma exacerbação sem hospitalização nos últimos 12 meses; C, o paciente de alto risco, menos sintomas, duas ou mais exacerbações ou uma exacerbação com hospitalização nos últimos 12 meses; e D, o indivíduo de alto risco, mais sintomático, com duas ou mais exacerbações ou uma exacerbação com hospitalização nos últimos 12 meses. (Figura 2)



MRC: Medical Research Council modificada; CAT: COPD assessment test

Figura 2 - Classificação combinada ABCD na DPOC ⁽¹⁾

O termo bronquiectasia se refere à presença de dilatação brônquica, uma alteração estrutural usualmente evidenciada em uma Tomografia Computadorizada de tórax. Tomografia de Tórax de Alta Resolução (TCAR) é um teste atualmente considerado necessário e suficiente para o diagnóstico de bronquiectasias, sendo

capaz de evidenciar alterações patológicas em grandes, médias e pequenas vias aéreas. De uma forma geral, é possível detectar espessamento de parede, dilatação da luz brônquica, secreção dentro das vias aéreas. Em relação às pequenas vias aéreas, assim denominadas quando têm diâmetro interno menor que dois mm, a TCAR pode demonstrar sinais diretos de envolvimento – tais como impactação de secreção, micronódulos, sinal de “árvore em brotamento”, espessamento da parede, bronquiolectasias - e sinais indiretos, como atenuação em mosaico, que reflete aprisionamento aéreo.⁹

Ao realizar uma TCAR em um paciente com DPOC, além das alterações em vias aéreas, é frequente a detecção de enfisema. A TCAR é um exame com alta sensibilidade para identificação de enfisema, viabilizando o reconhecimento dos diversos tipos de alterações enfisematosas (centrolobular, panlobular, paraseptal), bem como avaliação de sua profusão. A TCAR contribui também para definir qual o tipo de alteração estrutural predomina em determinado indivíduo com DPOC, permitindo estabelecer um fenótipo tomográfico, com boa correlação com aspectos clínicos do paciente.^{10,11,12} Apesar desse grande potencial da TCAR em um processo mais abrangente de avaliação da gravidade e fenótipo do paciente com DPOC, a recomendação atual (GOLD 2019) é que a TCAR não seja feita rotineiramente, exceto para detecção de bronquiectasias, em investigação de imagens com risco de câncer de pulmão, ou na avaliação da profusão e distribuição de enfisema, no planejamento por exemplo de uma cirurgia redutora. Pode também ser útil para o diagnóstico diferencial quando há outras doenças concomitantes, ou na investigação de pacientes mais jovens com doença obstrutiva crônica e sem fator de risco evidente.¹

Quanto às bronquiectasias, a principal hipótese utilizada para sua fisiopatogenia propõe que seu surgimento decorra da interação de alguns fatores individuais que modulam a susceptibilidade da pessoa, com agentes agressores externos. Um dos principais fatores que aumenta a susceptibilidade à lesão de vias aéreas em um determinado indivíduo é a ocorrência de distúrbios nos mecanismos de defesa pulmonar, os quais podem afetar a eficiência do transporte mucociliar (como fibrose cística ou discinesia ciliar), ou a eficiência do sistema imunológico, como a redução na disponibilidade de IgG e antiproteases nos espaços aéreos distais.¹³ Independente do tipo de prejuízo inicial nos mecanismos de defesa pulmonar, a consequência será uma predisposição do indivíduo ao acúmulo de secreções em vias

aéreas, sobretudo as de menor calibre, à persistência de microrganismos nessas secreções, às infecções recorrentes. Esses eventos se inter-relacionam e se auto estimulam, e estão ilustrados na **figura 3**. Trata-se da teoria do círculo vicioso, proposta por Peter Cole em 1986 ¹³, e ainda considerada relevante como explicativa para os mecanismos fisiopatogênicos na lesão bronquiectásica.

Do ponto de vista etiopatogênico, bronquiectasias podem decorrer ou estar associadas a diversas causas e condições patológicas, que podem ser congênicas e adquiridas. ⁹. A investigação etiológica deve ser abrangente o suficiente para excluir causas congênicas importantes e para as quais há tratamento e abordagem mais específica, como fibrose cística, imunodeficiências; também se devem buscar causas adquiridas e infecciosas, como tuberculose, micobacterias não tuberculosas, aspergilose broncopulmonar alérgica; e também ter atenção para doenças pulmonares (DPOC, asma) ou extra-pulmonares (doenças do colágeno, refluxo gastroesofágico ou aspiração) que podem estar associadas ao surgimento de bronquiectasias. O termo bronquiectasia idiopática deve ser reservado para as situações nas quais outras causas foram extensamente investigadas, porém não se evidenciou nenhum fator ou condição patológica que poderia explicar o surgimento da bronquiectasia. ^{9,14,15}

As causas e a frequência da bronquiectasias diferem conforme as regiões avaliadas e as condições socioeconômicas e sanitárias das populações. Em países desenvolvidos, a bronquiectasia secundária a infecções tem se tornado menos frequente, enquanto que a frequência de pacientes com doenças subjacentes que predispõem à inflamação ou infecção crônica de vias aéreas recorrentes é maior. Bronquiectasias consideradas idiopáticas (26-90%) variam substancialmente dependendo das características demográficas e da origem geográfica, assim como do protocolo de investigação etiológica utilizado. Em países em desenvolvimento, as infecções continuam sendo a principal causa devido às condições socioeconômicos e sanitárias. ¹⁶⁻²⁰

Figura 3 - Fisiopatogenia das bronquiectasias: “círculo vicioso” dos diversos fatores envolvidos. ⁽⁹⁾

1.2 Bronquiectasias na DPOC

A heterogeneidade da DPOC consiste em múltiplos fatores de risco, alguma suscetibilidade individual e uma gama de características clínicas e efeitos sistêmicos que variam de acordo com o tipo e a predominância de anormalidades patológicas e estruturais presentes no paciente.²¹

Bronquiectasias são frequentemente identificadas em pacientes com DPOC, especialmente nos graves.^{11,12,22-29} Estudos têm mostrado frequência entre 18,8% e 57,6% de bronquiectasias em pacientes com DPOC.^{11,12,22,24-28,30} Quando analisados somente pacientes com DPOC moderado a grave, essa frequência varia entre 33,8% e 57,6%.^{11,22,23,27}

A fisiopatogenia da bronquiectasia na DPOC pode ser explicada pelo “círculo vicioso” de diversos fatores envolvidos: infecções bacterianas, inflamação e dano estrutural das vias aéreas, ineficiência dos mecanismos de limpeza (*clearance*) das vias aéreas. A inflamação prolongada causa lesão estrutural pulmonar e piora ainda mais os mecanismos de limpeza das vias aéreas. De forma semelhante ao que ocorre em várias das condições associadas ao aparecimento de bronquiectasias, na DPOC há envolvimento patogênico e lesão concomitantemente em pequenas e grandes vias aéreas.^{31,32} Além disso, é relevante ressaltar que em grande parte dos doentes ocorre também alterações no tecido alveolar, caracterizando o enfisema.

Na revisão de Martinez-Garcia *et al* foi proposta uma hipótese fisiopatológica da formação de bronquiectasias em pacientes com DPOC com gravidade moderada ou maior, onde se explicita a inter-relação de uma série de fatores como inflamação e infecção brônquica, além do aumento da frequência e da gravidade das exacerbações.³³ A **figura 4** ilustra esta hipótese.

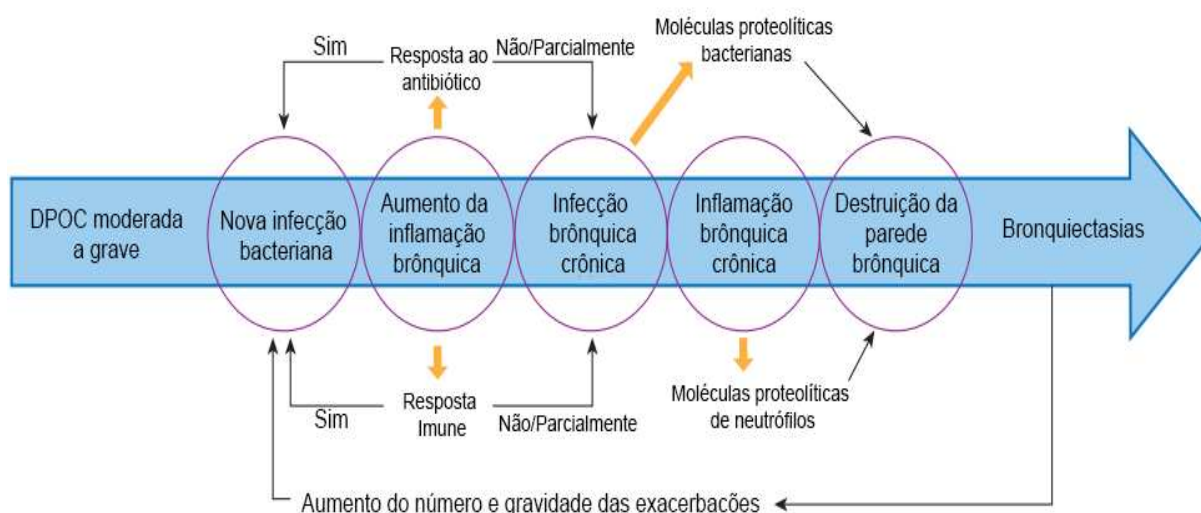


Figura 4 - Eventos envolvidos no surgimento de bronquiectasias em pacientes com DPOC³³

Nos documentos GOLD, desde o de 2014³⁴ até o GOLD 2019¹, a bronquiectasia tem sido considerada como uma comorbidade, mesmo sabendo que ambas as condições (DPOC e bronquiectasia) compartilham sintomas clínicos (tosse crônica) e alguns eventos fisiopatológicos, como aumento da susceptibilidade a exacerbações, persistência de microrganismos potencialmente patogênicos (MPP) nas vias aéreas e obstrução do fluxo aéreo incompletamente reversível.^{33,35,36}

Alguns estudos mostraram uma associação entre as condições (bronquiectasia e DPOC) com aumento da inflamação brônquica, colonização freqüente das vias aéreas por MPP e obstrução grave do fluxo aéreo.^{23,30} Martinez-Garcia *et al*²³ descreveram que pacientes com DPOC e bronquiectasias são mais graves funcionalmente, têm exacerbações mais graves, são mais inflamados, têm mais colonização crônica por MPP, e um risco aumentado na mortalidade. Já Patel *et al*³⁰, embora tenham também identificado níveis mais elevados de citocinas inflamatórias das vias aéreas de pacientes com DPOC e bronquiectasias - quando comparados aos sem bronquiectasias - não observaram relação entre a frequência de exacerbação e as alterações na TCAR.

Atualmente está claro que bronquiectasias ocorrem em pacientes com DPOC. No entanto, a relevância desse achado ainda não é clara em termos de impacto na evolução e no prognóstico. Além disso, ainda é controverso se a bronquiectasia deve ser considerada uma comorbidade, apenas uma complicação da

doença ou um fenótipo da DPOC, situação que teria um quadro clínico e funcional bem definido em um subgrupo de pacientes.

1.3 Justificativa do estudo

Em pacientes com DPOC, especialmente os mais graves, bronquiectasias são frequentemente encontradas. As alterações pulmonares e funcionais que a doença causa repercutem nos mais diversos aspectos relacionados à saúde e ao bem estar. Conhecer melhor o perfil neste grupo de pacientes poderá auxiliar na abordagem e manejo terapêutico deste subgrupo de pacientes. Identificar fatores que possam estar relacionados à presença de bronquiectasias poderá contribuir para que sejam feitas intervenções mais precoces, eventualmente levando à prevenção do surgimento da bronquiectasia, e permitindo, deste modo, um manejo terapêutico mais personalizado.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Investigar a presença de bronquiectasias em pacientes com DPOC grave, e descrever aspectos clínicos, funcionais, estruturais, microbiológicos e de qualidade de vida dos pacientes com bronquiectasias.

2.2 Objetivos Específicos

1. Descrever os achados tomográficos das bronquiectasias em DPOC grave.
2. Comparar pacientes com e sem bronquiectasia para os diversos aspectos estudados.
3. Buscar associações que permitam identificar fatores relacionados a uma chance aumentada de encontrar bronquiectasias em um paciente com DPOC.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Esta tese está de acordo com as normas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp.

3.1 Desenho do estudo e triagem de pacientes

Trata-se de um estudo analítico, observacional, transversal com pacientes atendidos no ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), São Paulo, Brasil. Foram considerados para inclusão pacientes de ambos os gêneros, com idade maior que 45 anos e com diagnóstico de DPOC confirmado. Aqueles que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão foram convidados a participar. A seleção e inclusão dos pacientes, bem como a coleta de dados ocorreram entre junho de 2011 a janeiro de 2018.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico clínico e espirométrico de DPOC pelos critérios GOLD.⁷
 - Distúrbio funcional compatível com grau III e IV (classificação GOLD 2019)⁷, isto é, $VEF_1 / CVF < 0,7$ e $VEF_1 < 50\%$ do valor previsto, após o uso de broncodilatador.
- Antecedente de tabagismo com carga tabágica ≥ 10 anos/maço.

Critérios de exclusão:

- Pacientes gravemente enfermos, pouco colaborativos ou incapazes de realizar os exames necessários.
- Pacientes com doenças causadoras de bronquiectasias como discinesia ciliar, fibrose cística e imunodeficiências.
- Pacientes com fibrose pulmonar ou que foram tratados de tuberculose.
- Pacientes com outras doenças respiratórias crônicas como asma.
- Pacientes com deficiência de *alfa-1 antitripsina*

Pacientes que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão foram informados do conteúdo do projeto e convidados a participar do mesmo. Após concordar e aceitar participar do estudo, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas da UNICAMP, sob parecer número 768/2010 em 24/08/2010, com Emenda em 22/11/2011. (Anexo 1)

3.2 Métodos

A seleção inicial dos pacientes no ambulatório foi realizada por revisão de prontuários dos possíveis candidatos, pela pesquisadora responsável.

Os pacientes fizeram em média três visitas ao hospital: a primeira de abordagem inicial e assinatura do TCLE; nesta primeira visita era preenchida a ficha de avaliação clínica dos sintomas e exame físico (Apêndice 2), era feita a avaliação do grau de dispneia por meio da escala MRC modificada (Anexo 2) ⁸, aplicado o questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) (Anexo 3) ³⁷ e o questionário de vias aéreas ²⁰ (*“Airways Questionnaire 20” – AQ20*) (Anexo 4) ³⁸ com objetivo de avaliar a qualidade de vida e os sintomas respiratórios. Os prontuários médicos eram também revisados para o registro da frequência de exacerbações no ano anterior à inclusão, os medicamentos em uso e as comorbidades. Foi considerada evidência de exacerbações o relato no prontuário de:

- Piora dos sintomas de base como dispneia, tosse ou expectoração que tenham levado à mudança na conduta terapêutica ou acréscimo de medicações como corticosteróides ou antibióticos;
- Internação do paciente por queixa clínica de exacerbação ou piora dos parâmetros respiratórios (oxigenação ou função pulmonar).

Após a primeira avaliação, a pesquisadora marcava juntamente com o paciente uma data futura para realização dos exames funcionais (espirometria completa sem e com broncodilatador, teste de caminhada de 6 minutos (TC6), e capnografia volumétrica) e a coleta de escarro. Os procedimentos eram realizados desde que o paciente estivesse clinicamente estável e sem exacerbação nas quatro semanas precedentes. Os exames eram reagendados caso o paciente referisse piora recente dos sintomas ou infecção respiratória nas últimas quatro semanas.

A terceira visita era para a realização da TCAR de tórax em data previamente agendada conforme disponibilidade dos pacientes.

Os exames funcionais de espirometria e teste de caminhada de 6 minutos (TC6) foram realizados pela própria pesquisadora, e a capnografia volumétrica, executada pelo fisioterapeuta Marcos Mello Moreira. As Tomografias Computadorizadas de Tórax de Alta Resolução (TCAR) foram realizadas no Hospital Estadual Sumaré – HES (sob a responsabilidade da Dra. Elza Maria Figueiras Pedreira de Cerqueira, coordenadora do serviço à época) ou no Hospital de Clínicas da UNICAMP. Os exames tomográficos foram avaliados por médica pneumologista (MCP¹) com experiência em leitura radiológica, em ficha sistematizada conforme mencionado no item 3.2.2.5.

3.2.1 Questionários e outras variáveis coletadas

3.2.1.1 Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)

O questionário SGRQ (Anexo 3) consta de 76 itens, é validado para uso no Brasil ³⁷ compreende três dimensões ou domínios: sintomas, atividades e impacto. O domínio dos sintomas avalia a frequência e a duração da tosse, a produção de catarro, dispneia e chiado no peito. O domínio de atividades está relacionado com as causas e as limitações ligados à dispneia durante as atividades do dia a dia. O domínio denominado “impacto” avalia aspectos relacionados às atividades ocupacionais, estado de controle da doença, sensação de pânico associado à doença, necessidade de medicação e seus efeitos, expectativa da saúde e distúrbios da vida diária. As três dimensões do questionário são mensuradas separadamente e uma pontuação total é calculada. A pontuação de cada domínio é calculada dividindo a soma dos valores pela máxima possibilidade de pontos de cada domínio, e o resultado é expresso em porcentagem. Quanto maior o valor obtido no questionário, pior a avaliação da qualidade de vida.

¹MCP: Mônica Corso Pereira

3.2.1.2 Questionário de vias aéreas 20 (“*Airways Questionnaire 20*” – AQ20)

A qualidade de vida também foi avaliada através do questionário AQ20 (Anexo 4), já validado no Brasil. Este questionário é composto por 20 questões com pontuação que varia de 0 a 20. Quanto maior a pontuação pior a percepção sobre o estado de saúde.³⁸

3.2.1.3 Índice de Massa Corporal (IMC)

Todos os pacientes eram medidos e pesados antes de realização dos exames. O peso era obtido com o paciente usando roupas leves e sem o uso de acessórios (carteira, bonés, bolsas e sapatos). A estatura era medida com o paciente de costas para o medidor, em posição ereta, com os pés unidos em paralelo, e o olhar na direção do horizonte. O IMC foi calculado dividindo o peso em quilogramas pela altura ao quadrado em metros.

3.2.1.4 Avaliação da dispneia

A dispneia foi graduada com dois instrumentos, e em dois momentos: no primeiro encontro com o paciente, utilizando-se a escala MRC modificada⁸, e durante o TC6 (início, 6º minuto e 9º minuto), por meio da escala de dispneia de Borg³⁹.

3.2.1.5 Índice de BODE

O índice B.O.D.E.⁴⁰ foi calculado para cada paciente usando as variáveis VEF₁, distância percorrida no TC6, escala MRC e IMC. O escore B.O.D.E. varia da pontuação mínima de zero à pontuação máxima de dez pontos. Quanto maior a pontuação, pior o prognóstico.⁴⁰

3.2.2 Exames realizados

Os exames foram sempre realizados na mesma sequência: capnografia volumétrica, espirometria pré e pós broncodilatador, coleta de cultura de escarro e TC6; posteriormente em outra data era realizada a TCAR.

3.2.2.1 Capnografia Volumétrica (CV)

O teste foi realizado com o paciente sentado, após um intervalo de tempo para repouso de cinco a dez minutos. O equipamento utilizado foi o oxi-capnógrafo CO₂ SMO Plus (Dixtal/Novamatrix Incorporation, Wallingford, CT, USA).

Descrição do procedimento: após a oclusão do nariz com um clipe nasal, o paciente permanecia em respiração espontânea em ar ambiente, respirando por meio de um bocal conectado a um sensor de fluxo do equipamento. Após um minuto de respiração nesta situação (adaptação) era iniciada a captura dos dados respiratórios pelo *software* APlus®. O paciente permanecia respirando durante quatro a cinco minutos. As variáveis analisadas (*offline*) foram: gás carbônico ao final da expiração (EtCO₂), Slope da fase 2 do capnógrafo (Slp2) e Slope da fase 3 do capnógrafo (Slp3).

Ao final da coleta de dados, uma sequência *offline* dos ciclos respiratórios dos pacientes foi selecionada para acomodar uma variação de <15% para o volume corrente expiratório e de <5% para a pressão do CO₂ final da expiração (EtCO₂). Os ciclos respiratórios que apresentaram o Slp3 e Slp2 de zero, foram excluídos.

3.2.2.2 Espirometria

Para a realização deste exame todos os pacientes foram orientados a interromper o uso de medicações broncodilatadoras e o uso de cigarros no dia da execução do teste.

Os exames foram realizados no espirômetro *Easy One Word spirometer*®, pela pesquisadora. Foram utilizados os valores de referência brasileiros ⁴¹, e as manobras seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) ⁴². O aparelho era calibrado antes da realização de cada exame.

O procedimento era explicado cuidadosamente ao paciente, com ênfase na necessidade de evitar vazamentos em torno da peça bucal e a técnica era iniciada após o paciente ter permanecido em repouso durante cinco a dez minutos. Todos realizaram a espirometria em dois momentos: o inicial e após 20 minutos do uso inalatório de 400 mcg de sulfato de salbutamol aerossol. A manobra de Capacidade Vital Forçada (CVF) consistia nos seguintes passos: 1) oclusão do nariz com o clipe nasal; 2) após o término de uma expiração espontânea, o paciente era orientado a

inspirar profundamente até a Capacidade Pulmonar Total (CPT), e em seguida, expirar de forma abrupta sem hesitação, até o Volume Residual (VR), com expiração de duração mínima de 6 segundos; 3) após o final da expiração máxima era solicitado uma inspiração profunda novamente.

Era então feita a aplicação do sulfato de salbutamol aerossol, com espaçador. O paciente era orientado a expirar profundamente, e com o espaçador na boca, a inspirar profundamente, ao sinal verbal da pesquisadora, também responsável por disparar o dispositivo. O paciente era orientado a segurar a respiração enquanto contava mentalmente até dez segundos. Após exalação, a manobra era repetida por mais três vezes. Aguardava-se então, entre 15 e 20 minutos, e a manobra da espirometria era repetida.

Foram realizadas no mínimo três curvas aceitáveis, e duas reprodutíveis e no máximo oito testes por paciente. Para a aceitação do teste, os dois maiores valores do VEF₁ e da CVF deveriam diferir menos de 150ml, e a variação do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) entre o maior e o menor valor ser menor que 10% ou 0,5 L/s, o que fosse maior.

3.2.2.3 Teste de caminhada de seis minutos (TC6)

O TC6 foi realizado sob orientação e supervisão da pesquisadora em um corredor de 30 metros de comprimento, de superfície dura, plana e não escorregadia, devidamente demarcado a cada metro. O paciente era incentivado a caminhar o mais rápido possível durante seis minutos cronometrados; era permitido que ele parasse e descansasse, porém sem pausar a contagem do tempo.

Os testes foram realizados conforme as recomendações da Sociedade Americana de Tórax (ATS) ³⁹. A pesquisadora não acompanhava o paciente lado a lado; permanecia à distância segura, e a cada minuto proferia uma frase padronizada para incentivo do doente. Após o término era anotada a distância percorrida em metros. O paciente era avaliado no repouso, sexto e nono minuto para as variáveis: Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR), Pressão Arterial (PA), Saturação periférica de Oxigênio (SpO₂) através do oxímetro de pulso digital de dedo Onyx 9500 - Nonin®, e a numeração correspondente a escala de dispneia de Borg com variação de 0 (sem dispneia) até 10 (dispneia intensa ou exaustão). Foi

considerada dessaturação no TC6 (ΔSpO_2) a presença de diferença entre a SpO_2 final e a inicial (SpO_2 final - SpO_2 inicial) maior ou igual a quatro pontos percentuais.

Após este registro da distância era feito o cálculo da distância caminhada prevista, de acordo com a equação de referência de Enright & Sherrill ⁴³ e Iwama ⁴⁴.

3.2.2.4 Cultura de escarro

Para a coleta da cultura de escarro a pesquisadora responsável acompanhava o paciente até um ambiente aberto e arejado, e solicitava que o mesmo expectorasse em um frasco devidamente identificado, frasco esse posteriormente encaminhado para o Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínicas (UNICAMP), para avaliação de cultura de bactérias aeróbicas.

3.2.2.5 Tomografia de Tórax de Alta Resolução (TCAR)

Os exames de tomografia de tórax foram realizados em equipamento de tomografia com multidetectores de 64 canais, Toshiba®, com aquisições volumétricas com 0,5mm de espessura, reconstrução de 1mm de espessura, em algoritmo de alta resolução espacial. Os exames foram realizados em inspiração máxima e expiração máxima.

A avaliação da TCAR foi feita em uma ficha modificada a partir da proposta por Tulek *et al* e Bhalla *et al* ^{27,45}, e já utilizada em estudo prévio publicado pelos autores¹². O sistema de pontuação proposto por Bhalla *et al* ⁴⁵ para avaliar tomografia de pacientes com Fibrose Cística avalia o grau e extensão das bronquiectasias, impactação de muco e espessamento peribrônquico, bem como o número de divisões brônquicas que estão envolvidas. Abscessos, saculações, bolhas, enfisema, áreas de colapso e consolidação também são avaliadas. Este sistema de pontuação foi modificado pela adição de avaliação da presença de perfusão em mosaico ^{12,27}.

A ficha utilizada pode ser visualizada no Apêndice 3. Foram avaliados os seguintes achados: bronquiectasias, espessamento das paredes brônquicas, aprisionamento aéreo (somente se houvesse varredura em expiração), impactação (*plugs*) de muco, sinais de árvore em brotamento, bolhas e enfisema. Foram

avaliadas a gravidade da dilatação e quantificados os achados em cada um dos seis lobos pulmonares.

Após a leitura sistematizada dos exames, os pacientes foram classificados em dois grupos: aqueles que apresentavam bronquiectasias em pelo menos dois lobos pulmonares (grupo BC) e aqueles sem bronquiectasias ou em que essas eram perceptíveis em apenas um lobo pulmonar (grupo NBC).

3.2.3 Análise dos resultados e análise estatística

Para a análise dos resultados os pacientes foram divididos em dois grupos conforme a presença de bronquiectasias: BC ou NBC. Os grupos foram comparados considerando-se as variáveis categóricas como gênero e idade, e variáveis numéricas como valores de espirometria, TC6 e capnografia.

Para análise de fatores relacionados com a presença de bronquiectasia foi utilizada a análise de regressão logística. Dentro do grupo BC foi realizado uma análise regressão linear múltipla com o objetivo de identificar variáveis relacionadas a pontuação da gravidade da bronquiectasia.

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas-resumo (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo). A comparação entre os grupos para as variáveis categóricas foi realizada através do teste Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher. A comparação entre os grupos para as variáveis numéricas foi realizada através do teste de Mann-Whitney.

Para análise de correlação foi realizada a análise de regressão logística e para avaliar a relação entre os parâmetros e a pontuação da bronquiectasia foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Spearman e a análise de regressão linear múltipla.

Foi utilizado o programa The SAS System for Windows (Statistical Analysis System). versão 9.4. SAS Institute Inc. 2002-2008. Cary. NC. USA. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Descrição dos resultados

Foram avaliados 300 prontuários de pacientes com DPOC no ambulatório de Insuficiência Respiratória Crônica no período de Junho de 2011 a Janeiro de 2018. Destes, 150 foram incluídos inicialmente, porém 52 não cumpriram todas as etapas propostas, restando 98 pacientes. **(Figura 5)**

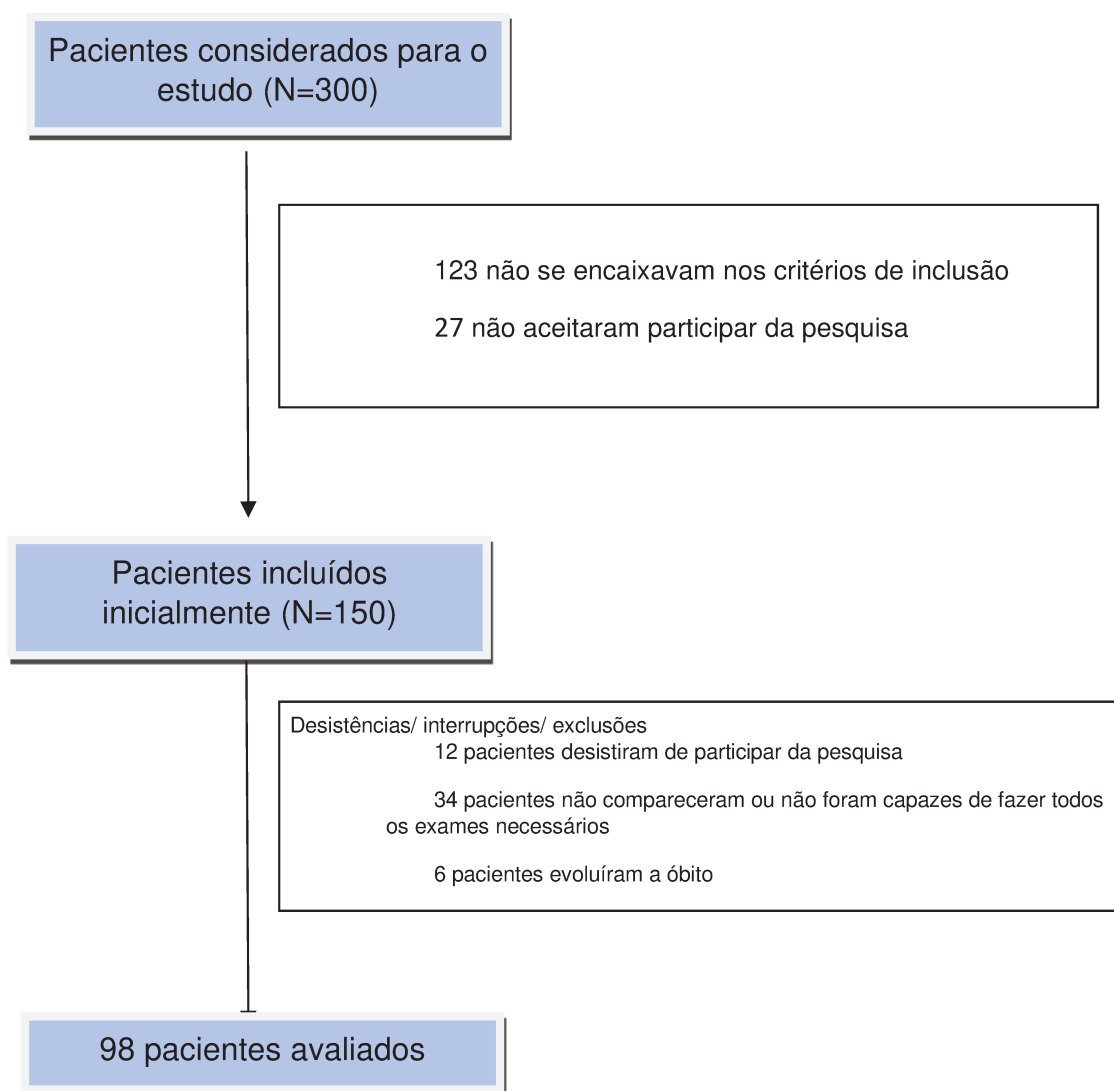


Figura 5 - Fluxograma dos pacientes incluídos na pesquisa

Foram incluídos 98 pacientes com idade média de 64,6 anos, sendo 63% deles do sexo masculino. A carga tabágica do grupo foi alta, com mediana de 43,9 anos-maço. A principal comorbidade encontrada foi hipertensão arterial sistêmica, que esteve presente em 54% dos pacientes. A maioria estava em terapia dupla com broncodilatadores de longa duração (beta 2 agonistas e anticolinérgicos, em 100% e 93,8%, respectivamente), e de corticoesteróides por via inalatória longa duração, este em 100% dos casos. Trinta e dois por cento usavam oxigenioterapia domiciliar, e a média geral anual de exacerbações foi de 0,9. Todos os pacientes eram graves funcionalmente, com VEF₁ após o uso de broncodilatador médio de 1,1L, correspondente a , em média, 40% do valor previsto. A distribuição geral desses pacientes quanto à gravidade do distúrbio funcional pelo GOLD, foi de 52% em GOLD 3, e 48% em GOLD 4. A distância média caminhada do grupo geral foi de 365,5 m, e na capnografia volumétrica, o SIp3 foi de 34,6. Os dados gerais clínicos e funcionais estão dispostos nas tabelas 1 e 2.

A partir da leitura sistematizada do exame de TCAR, os pacientes foram classificados em dois grupos: aqueles que apresentavam bronquiectasias em pelo menos dois lobos pulmonares (grupo BC), que contou com 24 pacientes (24,5%), e aqueles sem bronquiectasias ou em que essas eram perceptíveis em apenas um lobo pulmonar (grupo NBC), que incluiu 74 indivíduos (75,5%). Os dados clínicos e funcionais dos grupos BC e NBC estão dispostos na tabela 1 e na tabela 2.

Na comparação entre os grupos BC e NBC, houve diferença na carga tabágica, que foi menor no grupo BC. Em relação às comorbidades, hipertensão arterial sistêmica foi significativamente mais frequente no grupo NBC. Quanto ao tratamento, a única diferença encontrada entre os dois grupos foi quanto ao uso de macrolídeos, mais frequente no grupo BC. Não houve diferença no número de exacerbações entre os grupo BC e NBC, nem no perfil dos sintomas. Houve diferença significativa no índice B.O.D.E., sendo que pacientes do grupo NBC tiveram índices maiores. Os dados completos dessa comparação estão mostrados na tabela 1.

Quanto às variáveis funcionais, não houve diferença entre os grupos BC e NBC na SpO₂, nem nos parâmetros espirométricos. No TC6, pacientes do grupo BC caminharam mais que os do grupo NBC (408,9 *versus* 351,5, $p= 0,014$). Essa diferença se manteve quando comparados os valores como percentuais dos previstos. A comparação dos valores da capnografia volumétrica não mostrou diferença entre os grupos. Os dados completos dessa comparação estão mostrados na tabela 2.

Tabela 1 - Características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC

Variáveis		Todos os pacientes (N=98)	Grupo BC (N=24)	Grupo NBC (N=74)	p valor
Masculino /feminino, n (%)		62 / 36 (63% / 37%)	15 / 9 (63% / 37%)	47 / 27 64% / 36%	0,929
Idade, anos *		64,6 ± 8,3	64,2 ± 9,8	64,7 ± 7,8	0,482
Carga tabágica (anos-maço) *		52,2 ± 40,2	42,8 ± 42,7	55,2 ± 39,2	0,038
IMC, Kg/m ² *		43,9 (10 - 108)**	23,8 (10 - 140)**	47,5 (10 - 208)**	
Sintomas	Tosse diária n(%)	41 (42%)	10 (42%)	31 (42%)	0,985
	Produção diária de escarro n(%)	31 (32%)	7 (29%)	24 (32%)	0,765
	Dispneia MRC *	2,3 ± 0,9	2,0 ± 0,8	2,4 ± 1,0	0,087
Comor-bidades	Índice de Comorbidade de Charlson*	1,7 ± 0,9	1,7 ± 1,0	1,7 ± 0,9	0,719
	Índice de Comorbidade de Charlson - idade*	2,0 ± 0,9	1,9 ± 1,0	2,1 ± 0,8	0,427
	Hipertensão Arterial Sistêmica, n(%)	53 (54%)	8 (33%)	45 (61%)	0,019
Terapia	Agonistas beta de ação prolongada, n(%)	98 (100%)	24 (100%)	74 (100%)	-
	Antagonistas muscarínicos de longa duração, n(%)	92 (94%)	23 (96%)	69 (93%)	1,000
	Corticóide inalatório, n(%)	98 (100%)	24 (100%)	74 (100%)	-
	Macrolídeos, n(%)	4 (4%)	3 (12,5%)	1 (1,4%)	0,044
	Oxigenio domiciliar, n(%)	31 (32%)	6 (25%)	25 (34%)	0,421
Ecocardiograma: Pressão sistólica da artéria pulmonar, mmHg # *		(N=72) 38,1 ± 12,3	(N=19) 35,0 ± 10,3	(N=53) 39,2 ± 12,9	0,350
Exacerbação/ano **		1,0 (0-5)	1,0 (0-4)	1,0 (0-5)	0,128
Proteína C reativa (IU/mL) # *		(N=38) 10,5 ± 15,3	(N=13) 9,5 ± 13,9	(N=25) 11,0 ± 16,3	0,735
GOLD 3 / 4 (%)		51/47 52%/48%	14/10 58%/42%	37/37 50%/50%	0,477
B.O.D.E.*		4,3 ± 1,6	3,7 ± 1,5	4,5 ± 1,5	0,029

* Valores expressos em média ± desvio padrão

** Valores expressos em mediana (mínimo-máximo)

Valores com N reduzido

N: número; IMC: índice de massa corporal; S/N= Sim/Não; MRC: escala de dispneia do Medical Research Council modificada; MPP: microorganismos potencialmente patogênicos; BODE: índice de massa corporal/grau de obstrução de vias aéreas/dispneia/capacidade de exercício.

Tabela 2 - Características funcionais de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC

Variáveis		Todos os pacientes (N=98)	Grupo BC (N=24)	Grupo NBC (N=74)	p valor
SpO₂ (%), ar ambiente*		92,7 ± 3,6	93,1 ± 3,1	92,6 ± 3,8	0,756
Espirometria	VEF ₁ pós BD, L *	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,475
	VEF ₁ pós BD, % Predito*	40 ± 12,4	41,3 ± 10,3	39,6 ± 13,1	0,392
	CVF pós BD, L *	2,0 ± 0,6	2,1 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,421
	CVF pós BD, % Predito*	56,3 ± 12,7	57,7 ± 11,7	55,8 ± 13,0	0,399
	VEF ₁ / CVF *	0,56 ± 0,11	0,57 ± 0,09	0,56 ± 0,12	0,741
	FEF _{25-75%} pós BD, % Predito*	23,2 ± 12,8	22,1 ± 8,3	23,5 ± 13,9	0,694
	Aumento VEF ₁ após BD ≥ 10%, n (%)	33 (33,7%)	6 (25%)	27 (36,5%)	0,301
TC6*	6-DCM, m *	365,5 ± 90	408,9 ± 86,8	351,5 ± 87,0	0,014
	6-DCM, m **	364,8 (120-604,2)	399,9 (280,6-604,2)	356,5 (120-542)	
	6-DCM, % predito * (Enright) ⁴³	75,5% ± 17,9	84,4% ± 20,6	72,7% ± 16,1	0,019
	6MWD, % predito * (Iwama) ⁴⁴	67,4% ± 15,9	75,5% ± 15,5	64,7% ± 15,3	0,007
	Δ SpO ₂ *	5.3 ± 4.9	4.4 ± 3.6	5.7 ± 5.3	0.338
	Queda de SpO ₂ ≥ 4%, n (%)#	(N=81) 47 (58%)	(N=21) 11 (52,4%)	(N=60) 36 (60%)	0,543
Capnografia volumétrica	ETCO ₂ (mmHg)*	35,4 ± 6,6	36,2 ± 5,5	35,1 ± 6,9	0,445
	Slp3 (mmHg)*	34,6 ± 18,1	38,5 ± 17,7	33,4 ± 18,2	0,091
		30,3 (7,6-116,3)**	32,9 (9,0-81,3)**	29,4 (7,6-116,3)**	
	Slp2 (mmHg)*	252,5 ± 119,1	253,2 ± 121,5	252,3 ± 119,1	0,924
	Slp3/ETCO ₂ *	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,5	0,128

* Valores expressos em média ± desvio padrão

** Valores expressos em mediana (mínimo-máximo)

Valores com N reduzido

SpO₂: saturação periférica de oxigênio; BD: broncodilatador; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF; TC6: teste de caminhada de 6 minutos; m: metros; 6-DCM: distância caminhada em 6 minutos; ETCO₂, nível de dióxido de carbono liberado no final da expiração; Slp2: Slope da fase 2; Slp3: Slope da fase 3.

Nem todos os pacientes coletaram escarro espontâneo para cultura e identificação de isolados bacterianos por dificuldades individuais na coleta ou não comparecimento ao hospital para trazer a amostra. No nosso serviço não é realizada a coleta de escarro induzido. Dos 98 incluídos, conseguimos coletar amostras de 74 pacientes (75,5%). No grupo geral, a positividade para microorganismos potencialmente patogênicos foi de 36,5%, sendo que no grupo BC foi de 52,4% e no NBC de 30,2%.

Dentre as culturas positivas, os germes mais frequentes foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.

No grupo BC, em 8,3% foi identificada a presença de *Pseudomonas aeruginosa*, versus 2,7% no grupo NBC. Os achados completos estão dispostos na tabela 3.

Tabela 3 - Características microbiológicas de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC

	Todos os pacientes (N=98)	Grupo BC (N=24)	Grupo NBC (N=74)	p valor
Escarro com MPP +, n(%)#	(N=74) 27 (36,5%)	(N= 21) 11 (52,4%)	(N=53) 16 (30,2%)	0,074
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	4 (4,1%)	2 (8,3%)	2 (2,7%)	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i> , n(%)	1 (1,0%)		1 (1,4%)	-
<i>Pseudomonas fluorescens</i> , n(%)	1 (1,0%)	1 (4,2%)		-
<i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)	9 (9,2%)	4 (16,7%)	5 (6,75%)	-
<i>Haemophilus influenzae</i> , n(%)	5 (5,1%)	2 (8,3%)	3 (4,1%)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n(%)	3 (3,1%)	-	3 (4,1%)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n(%)	2 (2,0%)	1 (4,2%)	1 (1,4%)	-
<i>Staphylococcus sp</i> , n(%)	1 (1,0%)	1 (4,2%)	-	-
<i>Branhamella catarrhalis</i> , n(%)	1 (1,0%)	-	1 (1,4%)	-

Valores com N reduzido

Os pacientes tiveram uma pontuação total elevada (58%) no SGRQ, bem como no AQ20, denotando comprometimento moderado a grave na qualidade de vida.

Não houve diferença na comparação entre os grupos. Os dados completos podem ser visualizados na tabela 4.

Tabela 4 - Características dos questionários de qualidade de vida de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC

Questionários		Todos os pacientes (N=98)	Grupo BC (N=24)	Grupo NBC (N=74)	p valor
SGRQ*	% sintomas	55% ± 23,2	54% ± 23,1	56% ± 23,4	0,594
	% atividade	72% ± 16,5	73% ± 16,1	72% ± 16,7	0,849
	% impactos	50% ± 17,1	50% ± 16,4	50% ± 17,4	0,944
	% score total	58% ± 15,3	58% ± 14,3	57 ± 15,7	0,951
AQ20*		11,4 ± 3,9	11,3 ± 3,7	11,4 ± 3,9	0,681

* Valores expressos em média ± desvio padrão

SGRQ: questionário hospital Saint George na Doença Respiratória; AQ20: Airways Questionnaire 20

Todos os pacientes realizaram o exame de Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR). Em 34 deles (34,7%) não foi realizada varredura em expiração, o que compromete parcialmente a avaliação de aprisionamento aéreo.

Em cada uma das tomografias foi obtido o escore tomográfico para bronquiectasias, espessamento de parede brônquica, acometimento de pequenas vias aéreas, enfisema. Os achados completos dos escores das TCARs estão dispostos na tabela 5.

Houve diferença nos escores tomográficos na comparação entre o grupo BC e o grupo NBC tanto para pontuação total quanto para espessamento peribrônquico, e aprisionamento aéreo ($p < 0,05$). Enfisema foi encontrado em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles.

Bronquiectasias estavam presentes na TCAR em 28,6% dos pacientes e em 24,5% deles esse achado estava presente em pelo menos 2 lobos. O enfisema esteve

presente em 73,5% de todos os pacientes. O escore médio do enfisema (0-6) foi de $4,11 \pm 1,91$ e o escore médio da bronquiectasia (0-30) foi de $1,98 \pm 4,35$. (Tabela 5)

Tabela 5 - Escores tomográficos para cada uma das alterações observadas nas tomografias de todos os pacientes e dos grupos BC e NBC

Escores tomográficos	Todos os pacientes (N=98)	Grupo BC (N=24)	Grupo NBC (N=74)	p valor
Pontuação total (0-77)*	$9,10 \pm 7,29$	$17,50 \pm 9,24$	$6,38 \pm 3,60$	<.0001
	8,0 (1-44)**	14 (8-44)**	6 (1-18)**	
Extensão das bronquiectasias escore (0-12)*	$0,96 \pm 1,98$	$3,70 \pm 2,42$	$0,07 \pm 0,25$	—
Dilatação das bronquiectasias escore (0-18)*	$1,04 \pm 2,42$	$4,04 \pm 3,48$	$0,07 \pm 0,25$	—
Pontuação bronquiectasias (extensão + dilatação) escore (0-30)*	$1,98 \pm 4,35$	$7,75 \pm 5,77$	$0,14 \pm 0,51$	—
Espessamento peribronquico, N (%) / escore (0-18)*	N=72 (73,5%) $3,11 \pm 1,70$	N=22 (91,7%) $4,09 \pm 1,82$	N=50 (67,6%) $2,67 \pm 1,46$	<.0001
Árvore em brotamento/impactação mucóide, N (%) / escore (0-6)*	N=11 (11,2%) $2,45 \pm 2,65$	N=6 (25%) $3,20 \pm 3,35$	N=4 (5,4%) $1,83 \pm 2,04$	
Aprisionamento aéreo, N (%) / escore (0-6)*	N=29 (29,6%) $3,07 \pm 1,81$	N=13 (65%) $3,69 \pm 1,93$	N=16 (21,6%) $2,56 \pm 1,59$	0,010
Bolhas	N=17 (17,3%)	N=3 (12,5%)	N=14 (18,9%)	0,455
Enfisema, N (%) / escore (0-6)*	N=72 (73,5%) $4,11 \pm 1,91$	N=15 (62,5%) $4,06 \pm 1,79$	N=57 (77%) $4,12 \pm 1,95$	0,258

*Valores dos escores expressos em média $\pm$ desvio padrão

** Valores expressos em mediana (mínimo-máximo)

Nos 24 pacientes do grupo BC, as bronquiectasias estiveram presentes em ambos os pulmões em 91,7% dos pacientes. A predominância foi nos lobos inferiores, tendo sido aí identificadas em 87,5% dos casos. Espessamento de parede brônquica foi um achado presente em todos os casos do grupo BC, na maior parte das vezes

(91,7%), de grau leve. Da mesma forma, a dilatação também foi de grau leve em 87,5% dos pacientes. Em 20 dos 24 pacientes (83%), foi realizado o exame em expiração, o que permitiu identificar aprisionamento aéreo em 13 pacientes (65%). Outros achados indicativos de acometimento de pequenas vias aéreas foram menos comuns. Enfisema esteve presente no grupo BC em 62,5% dos casos. Os achados tomográficos dos 24 pacientes com bronquiectasias estão descritos na tabela 6.

Tabela 6 - Achados tomográficos no grupo BC (N=24)

Achados Tomográficos		N (%)
Distribuição	Lobos superiores	11 (45,8%)
	Lobos inferiores	21 (87,5%)
	Unilateral	2 (8,3%)
	Bilateral	22 (91,7%)
Espessamento da parede brônquica	Presente	24 (100%)
	Leve	22 (91,7%)
	Moderado	2 (8,3%)
Gravidade da dilatação	Leve	21 (87,5%)
	Moderada	7 (29,2%)
	Grave	2 (8,3%)
Achados de pequenas vias aéreas	Aprisionamento aéreo *	13 (65%)
	Árvore em brotamento	2 (8,3%)
	Impactação mucoide	4 (16,7%)
Outros achados	AP/Ao > 1	3 (12,5%)
	Bolhas	3 (12,5%)
	Enfisema	15 (62,5%)

Abreviações: AP: artéria pulmonar; Aa. artéria aorta

* O aprisionamento aéreo foi avaliado apenas em pacientes com exame em expiração (N = 20)

Foi realizada análise de regressão logística para identificação de fatores que poderiam predispor à presença de bronquiectasias. Os parâmetros avaliados foram: gênero, idade, anos/maço, tosse, secreção, índice de comorbidade de Charlson, índice de comorbidade de Charlson – idade, IMC, exacerbações (sim/não), exacerbações no ano anterior (número absoluto), cultura de escarro, SpO₂ em ar ambiente, VEF₁ (% predito após BD), CVF (% predito após BD), distância percorrida

TC6, MRC, ETCO₂, Slope 2, Slope 3 e Slope3/ETCO₂., doença do refluxo gastroesofágico (DRGE, sim/não).

Os parâmetros que obtiveram diferença estatisticamente significativa na análise de regressão estão na tabela 7. A chance de ter bronquiectasias foi 4,8 vezes maior na presença de cultura de escarro positiva. Além disso, quanto maior a distância (*OR* 1,013, *IC*95% 1,004; 1,022, *p*=0,0036) e quanto maior o valor Slope da fase 3 da capnografia volumétrica (*OR* 1,04, *IC* 95% 1,003; 1,077 ; *p*=0,036), maior foi a probabilidade de identificar bronquiectasias na TCAR.

Tabela 7 - Resultados da análise de regressão logística multivariada

Variável	<i>p</i> valor	OR
MPP positivo /negativo	0,0267	4,81
Distância caminhada (TC6)	0,0036	1,01
Slp3 (mmHg/L)	0,0360	1,04
Exacerbação (sim/não)	0,2680	1,73
Exacerbação número absoluto	0,0570	1,45
DRGE	0,2493	3,27

MPP: microorganismos potencialmente patogênicos; OR: razão de probabilidade; B.O.D.E. índice: índice de massa corporal, obstrução, dispnéia e exercício; Slp3: Slope da fase 3 (mmHg / L)

Nesta mesma análise, não foi incluída a cultura de escarro (MPP positivo/negativo), uma vez que havia muitos dados faltantes (24 pacientes não coletaram), os resultados se modificam um pouco. A chance de ter bronquiectasias foi de 1,73 vezes conforme maior o número de exacerbações (*p*=0,0128, *IC* 1,124-2,672), e tanto maior conforme a distância percorrida (*OR* 1,009, *IC* 1,003-1,016, *p*= 0,025).

A análise de correlação linear mostrou associação do escore de bronquiectasia com CVF (% predito), VEF₁ (% predito), SpO₂ final no TC6, e o ΔSpO₂, e os resultados podem ser visualizados na tabela 8.

Na análise de regressão linear múltipla, realizada com grupo com BC, foi possível identificar variáveis relacionadas à pontuação da gravidade da bronquiectasia. Quanto maior a queda SpO₂ no TC6, maior o escore de

bronquiectasias ($r = 0,4817$; $p = 0,027$), quanto maior a CVF (%predito pós) menor o escore ($r = -0,4829$; $p = 0,0168$). Houve correlação moderada inversa também com VEF₁ (%predito pós) ($r = -0,4623$; $p = 0,0229$) e SpO₂ em ar ambiente ($r = -0,4539$; $p = 0,0387$).

Tabela 8 - Coeficientes de correlação linear entre o escore de bronquiectasias e variáveis analisadas

Escore de Bronquiectasias		CVF (% predito pós BD)	VEF ₁ (% predito pós BD)	Distância TC6	SpO ₂
	r	-0,4829	-0,4623	0,1461	-0,4539
	p	0,0168	0,0229	0,4958	0,0387
		ETCO ₂	Slp2	Slp3	Queda SpO ₂
	r	0,1630	-0,1683	0,26805	0,4817
	p	0,4467	0,4318	0,2054	0,0270

SpO₂: saturação periférica de oxigênio; BD: broncodilatador; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; TC6: teste de caminhada de 6 minutos; ETCO₂, nível de dióxido de carbono liberado no final da expiração; Slp2: Slope da fase 2; Slp3: Slope da fase 3.

4.2 ORIGINAL ARTICLE (submitted)

Bronchiectasis associated with severe COPD: clinical, functional, microbiological and tomographic features

Doria SMS¹, Moreira MM¹, Paschoal IA¹, Pereira MC¹

Author information

1 Pneumology Service, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

Abstract

Introduction: Bronchiectasis is often identified in COPD patients, especially in severe ones, but the relevance of this finding is unclear. The objectives of this study were to identify and to describe bronchiectasis in severe COPD patients; to compare patients with and without bronchiectasis for clinical, functional and quality of life variables and to investigate the clinical, functional and microbiological factors associated to bronchiectasis. **Methods:** Ninety-eight patients with COPD Gold III-IV had their clinical, microbiological, quality of life, high-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function [spirometry, 6-minute walk test (6MWT), volumetric capnography (VC)] aspects analyzed. Patients were classified by HRCT into two groups: bronchiectasis in at least 2 pulmonary lobes (BC), or no bronchiectasis (NBC). BC and NBC groups were compared for all variables; logistic regression analysis was performed to identify factors that are more frequently associated to bronchiectasis and linear regression analysis was done to identify factors related to the severity of bronchiectasis. **Results:** Bronchiectasis was found in 24.5% of the patients. BC patients had lower smoking load and B.O.D.E. index. There was no difference in spirometric values and quality of life assessment, but BC patients walked more in the 6MWT ($p < 0.05$). The chance of having bronchiectasis was 4.8 times higher in the presence of positive sputum culture. In addition, the higher the distance covered in 6MWT and the Slope 3 in VC, the greater the chance of bronchiectasis. Also, the higher the score for bronchiectasis, the greater the desaturation on the 6MWT, and the lower the Forced Vital Capacity (FVC). **Conclusion:** Patients with severe COPD and bronchiectasis had lower smoking load, lower B.O.D.E. index and walked more than patients without bronchiectasis. Severe structural injury (higher score for bronchiectasis) was associated to worse lung function and greater desaturation in 6MWT.

Keywords: bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, computed tomography, pulmonary function tests, volumetric capnography. 6-minute walk test

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the leading causes of morbidity around the world and is projected to be the third leading cause of death in 2020.¹ COPD is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that result from airway and/or alveolar abnormalities. The heterogeneity of COPD derives from multiple risk factors, individual susceptibility and a range of clinical features and systemic effects that vary according to the type and predominance of pathological and structural abnormalities present in the patient.²

High-resolution computed tomography (HRCT) of the thorax has been increasingly used to detect morphological changes COPD patients, and it is a useful tool for phenotyping patients as having airway disease or emphysema.^{3,4} With HRCT bronchiectasis is frequently identified in COPD patients, especially in severe ones.⁵⁻⁹, but its role is yet controversial. Although it could be thought of as a response of bronchi and bronchioles to the same toxic agents that produce the other lesions of COPD, since GOLD 2014¹⁰ and until GOLD 2019¹¹ bronchiectasis has been considered a comorbidity. Some studies have shown an association between the presence of bronchiectasis in COPD with increased bronchial inflammation, frequent colonization of airway by PPMs and severe airflow obstruction.^{7,9} Nevertheless, an observational study found no association between the rate of exacerbations and bacterial colonization with the presence of bronchiectasis in COPD patients.⁶

Some aspects of lung function, such as functional capacity for activities of daily life and volumetric capnography, have not been evaluated in patients with COPD and bronchiectasis. Identifying specific functional and clinical characteristics of severe COPD patients may help better personalize the management of these individuals. Our study aimed to identify and to describe bronchiectasis in severe COPD patients. In addition, to compare functional, clinical, quality of life and tomographic characteristics between patients with and without bronchiectasis, and to check for associations of factors that would increase the chance of having bronchiectasis.

METHODS

Study design and patient screening

This is an analytical, observational, cross-sectional study of patients followed at the Pulmonary Medicine Outpatient Clinic of the Hospital of the State University of Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brazil. We recruited patients with severe COPD (post bronchodilator FEV1 below 50% of predicted), a smoking load of at least 10 pack/years, in the period between 06/2011 and 01/2018. We excluded patients unable to perform the necessary tests or to attend the hospital to perform them, and those diagnosed with asthma or bronchiectasis of other causes (ciliary dyskinesia, cystic fibrosis, immunological deficiencies, tuberculosis sequelae).

Procedures

Patients who met the inclusion criteria were invited to participate. Those who accepted signed the Informed Consent (Research Ethics Committee under approval No. 768/2010, amendment on 22/11/2011).

Each patient had a clinical evaluation (symptoms, physical examination, dyspnea score using the modified MRC scale¹²) and answered two questionnaires: Saint George's Hospital for Respiratory Disease (SGRQ)¹³ and airway questionnaire 20 ("Airways Questionnaire 20" - AQ20)¹⁴. Medical records were reviewed to collect the frequency of exacerbations during the last year prior to inclusion, the medications in use at the time of inclusion in the study, and comorbidities. Exacerbations were defined as 1) worsening of baseline symptoms such as dyspnea, cough, sputum, which had led to a change in therapy, 2) addition of corticosteroids or antibiotics, or 3) hospitalization caused by worsening of oxygenation.

Sputum samples were collected for microbiological culture, and functional tests [spirometry, 6-minute walk test (6MWT) and volumetric capnography (VC)] were performed as long as the patient was clinically stable. The B.O.D.E. index (B-body mass index; O-airflow obstruction; D-dyspnea; E-exercise capacity) was then calculated.¹⁵

Spirometry was performed on the Easy One Word spirometer® device following the Brazilian Society of Thisiology and Pneumology recommendations and using Brazilian reference values^{16,17}.

The 6MWT was performed according to the American Thoracic Society guidelines¹⁸. The predicted walking distance was calculated using the reference equation of Enright & Sherrill¹⁹ and Iwama²⁰. The patient was evaluated during rest, sixth and ninth minute for heart rate, respiratory rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation (SpO₂) and the Borg dyspnea scale. Desaturation (Δ SpO₂) was calculated as the difference between the final and the initial SpO₂.

Volumetric capnography (VC) was performed on the CO₂SMOPlus oxy-capnograph (Dixtal/Novamatrix Incorporation, Wallingford, CT, USA). The patient remained spontaneously breathing in ambient air, breathing through a mouthpiece connected to a device flow sensor for four to five minutes. Among the collected variables, the phase 2 and 3 slopes (Slp2 and Slp3) of the volumetric capnogram and the ETCO₂ (CO₂ level by the end of expiration) were analyzed.

HRCT with inspiratory and expiratory scans was performed and the scans were systematically analyzed and scored using a chart previous published⁴. Bronchiectasis, bronchial wall thickening, air trapping (expiratory scan), tree-in-bud sign, mucus impaction, bullae and emphysema were identified and the severity of these findings was scored in each of the six pulmonary lobes. After analyzing the CT scans the patients were classified into two groups: those who had bronchiectasis in at least two pulmonary lobes (BC group) and those without bronchiectasis or with just one affected lobe (NBC group).

Statistical Analysis

Exploratory data analysis was performed using summary measures (frequency, percentage, mean, standard deviation, minimum, median and maximum). The comparison between the BC and NBC groups for the categorical variables was performed using Chi-square test or Fisher's exact test. The comparison between groups for the numerical variables was performed using the Mann-Whitney test. Logistic regression analysis was used for factor analysis related to the presence of bronchiectasis. Multiple linear regression analysis was performed within the BC group to identify variables related to the severity score of bronchiectasis. A value of $p < 0.05$ was adopted as level of significance. The software package The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), version 9.4 was used. SAS Institute Inc. 2002-2008. Cary. NC. USA.

RESULTS

We evaluated 300 medical records of COPD patients. Of these, 164 were initially included, but 66 did not complete all proposed steps, leaving 98 patients. Of these 98 patients, 51 were GOLD III and 47 GOLD IV, and the mean FEV1 was 1.1L. The mean age was 64.6 years, 63% were men, and the median tobacco load was 43.9 pack-year. The main comorbidity was systemic arterial hypertension (54%). The majority of patients were using double therapy with long-acting bronchodilator, and all of them used inhaled corticosteroids. In the 6MWT the mean distance was 365.5m, and in volumetric capnography the mean SIp3 was 34.6 mmHg.

*The group with bronchiectasis (BC group) had 24 patients and the group without bronchiectasis (NBC group) 74 patients. The clinical, microbiological and quality of life data of all patients and BC and NBC groups can be seen in **Table 1**.*

Table 1. Clinical, microbiological and quality of life in all COPD patients as well as those with (BC) and without bronchiectasis (NBC).

Parameter			All COPD patients (N=98)	BC group (N=24)	NBC group (N=74)	p value
Male/female, n (%)			62/36 (63%/37%)	15/9 (63%/37%)	47/27 64%/36%	0.929
Age, years			64.6±8.3	64.2±9.8	64.7±7.8	0.482
Tobacco load (pack/years)			52.2±40.2	42.8±42.7	55.2±39.2	0.038
			43.9 (10-208) *	23.8 (10-140) *	47.5 (10-208) *	
BMI, Kg/m ²			26.9±6.3	26.3±5.8	27.2±6.5	0.594
Symptoms	Daily Cough (Y/N)		41/57	10/14	31/43	0.985
	Daily sputum production (Y/N)		31/67	7/17	24/50	0.765
	Dyspnea MRC		2.3±0.9	2.0±0.8	2.4±1.0	0.087
Comorbidities	Charlson comorbidity index		1.7±0.9	1.7±1.0	1.7±0.9	0.719
	Charlson comorbidity index- age		2.0±0.9	1.9±1.0	2.1±0.8	0.427
	Systemic arterial hypertension, n(%)		53 (54%)	8 (33%.3)	45 (60.8%)	0.019
Exacerbation (last year) *			1.0 (0-5)	1.0 (0-4)	1.0 (0-5)	0.128
Therapy	Long-acting beta agonists, n(%)		98 (100%)	24 (100%)	74 (100%)	-
	Long-lasting muscarinic antagonists, n(%)		92 (93.8%)	23 (95.8%)	69 (93.2%)	1.000
	Inhaled corticoids, n(%)		98 (100%)	24 (100%)	74 (100%)	-
	Macrolides, n(%)		4 (4%)	3 (12.5%)	1 (1.4%)	0.044
	Home oxygen therapy, n(%)		31 (32%)	6 (25%)	25 (33.8%)	0.421
Echocardiography	Systolic pulmonary artery pressure, mm Hg		(N=72) [#] 38.1±12.3	(N=19) [#] 35.0±10.3	(N=53) [#] 39.2±12.9	0.350
Sputum culture	PPM +, n(%)		(N=74) [#] 27 (36.5%)	(N=21) [#] 11 (52.4%)	(N=53) [#] 16 (30.2%)	0.074
C-reactive protein (IU/mL)			(N=38) [#] 10.5±15.3	(N=13) [#] 9.5±13.9	(N=25) [#] 11.0±16.3	0.735
GOLD 3 (n, %)			51(52%)	14 (58%)	37 (50%)	0.477
GOLD 4 (n,%)			47 (48%)	10 (42%)	37 (50%)	
B.O.D.E.			4.3±1.6	3.7±1.5	4.5±1.5	0.029
Questionnaires	SGRQ	% symptoms	55%±23.2	54%±23.1	56%±23.4	0.594
		% activity	72%±16.5	73%±16.1	72%±16.7	0.849
		% impacts	50%±17.1	50%±16.4	50%±17.4	0.944
		% total score	58%±15.3	58%±14.3	57±15.7	0.951
		AQ20	11.4±3.9	11.3±3.7	11.4±3.9	0.681

Values expressed as mean ± standard deviation, unless(*), then expressed as median (minimum-maximum) .

[#] Values with reduced N

There was no significant difference between groups regarding age, gender, home oxygen use, degree of dyspnea, exacerbation annual rate, symptoms, and score on the SGRQ and AQ20 questionnaires. There was significant difference between groups regarding smoking load and the B.O.D.E. index, which were higher in the group without bronchiectasis. Also, systemic arterial hypertension was less frequent in BC group. Regarding therapy, more BC patients were using macrolides.

Significant difference between groups was found in 6MWT: BC patients walked more than NBC ones. There were no differences between the groups concerning spirometric and capnographic variables. Functional characteristics of all COPD patients and BC and NBC are shown in **Table 2**.

Table 2 - Functional data in all COPD patients as well as those with (BC) and without bronchiectasis (NBC)

Parameter		All COPD patients (N=98)	BC group (N=24)	NBC group (N=74)	p value
SpO ₂ (%), room air		92.7±3.6	93.1±3.1	92.6±3.8	0.756
Lung function	Post-BD FEV ₁ , L	1.1±0.4	1.2±0.4	1.1±0.4	0.475
	Post-BD FEV ₁ , % predicted	40±12.4	41.3±10.3	39.6±13.1	0.392
	Post- BD FVC, L	2.0±0.6	2.1±0.6	1.9±0.6	0.421
	Post- BD FVC, % predicted	56.3±12.7	57.7±11.7	55.8±13.0	0.399
	Post-BD FEF _{25-75%} , % predicted	23.2±12.8	22.1±8.3	23.5±13.9	0.694
	FEV ₁ increase in FEV ₁ after BD ≥ 10%, n (%)	33 (33.7%)	6 (25%)	27 (36.5%)	0.301
6MWT	6MWD, m	365.5 ± 90	408.9 ± 86.8 %	351.5 ± 87 %	0.014
	6MWD, % predicted (Enright ²²)	75.5 ± 17.9 %	84.4 ± 20.6%	72.7%±16.1	0.019
	6MWD, % predicted (Iwama ²³)	67.4 ± 15.9 %	75.5 ± 15.5%	64.7%±15.3	0.007
	Δ SpO ₂ ≥ 4%, n (%)	# (N=81) 47 (58%)	# (N=21) 11 (52.4%)	# (N=60) 36 (60%)	0.543
Volumetric capnography	ETCO ₂ (mmHg)	35.4±6.6	36.2±5.5	35.1±6.9	0.445
	Slp3 (mmHg)	34.6±18.1	38.5±17.7	33.4±18.2	0.091
		* 30.3 (7.6-116.3)	* 32.9 (9.0-81.3)	* 29.4 (7.6-116.3)	
	Slp2 (mmHg)	252.5±119.1	253.2±121.5	252.3±119.1	0.924
	Slp3/ETCO ₂	0.9±0.5	1.1±0.4	0.9±0.5	0.128

Values expressed as mean ± standard deviation, unless(*), then expressed as median (minimum-maximum) .

Values with reduced N;

Abbreviations: SpO₂, peripheral oxygen saturation; FVC, forced vital capacity; BD, bronchodilator; FEV₁, forced expiratory volume per second; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC; 6MWD, 6-minute walked distance; Δ SpO₂, final SpO₂ - initial SpO₂; ETCO₂, carbon dioxide released at the end of expiration; Slp2, slope of phase 2; Slp3, slope of phase 3.

Sputum sample was collected in 74 patients (75.5%) and there were positive isolates in 52.5% of patients of BC group and in 30.2% of NBC group (p=0.074).

Pseudomonas aeruginosa was identified in 8.3% of patients of BC group who had positive cultures. Other microorganisms identified were *Staphylococcus aureus* (16.7%), *Haemophilus influenzae* (8.3%). (**Table 3**)

Table 3 - Microbiological characteristics in all COPD patients as well as those with (BC) and without bronchiectasis (NBC)

	All COPD patients (N=98)	BC group (N=24)	NBC group (N=74)	p value
Sputum with PPM +, n(%)#	(N=74) 27 (36.5%)	(N= 21) 11 (52.4%)	(N=53) 16 (30.2%)	0.074
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	4 (4.1%)	2 (8.3%)	2 (2.7%)	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i> , n(%)	1 (1.0%)		1 (1.4%)	-
<i>Pseudomonas fluorescens</i> , n(%)	1 (1.0%)	1 (4.2%)		-
<i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)	9 (9.2%)	4 (16.7%)	5 (6.7%)	-
<i>Haemophilus influenzae</i> , n(%)	5 (5.1%)	2 (8.3%)	3 (4.1%)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n(%)	3 (3.1%)	-	3 (4.1%)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n(%)	2 (2.0%)	1 (4.2%)	1 (1.4%)	-
<i>Staphylococcus sp</i> , n(%)	1 (1.0%)	1 (4.2%)	-	-
<i>Branhamella catarrhalis</i> , n(%)	1 (1.0%)	-	1 (1.4%)	-

Values with reduced N

Bronchiectasis were present in HRCT in 28.6% of the patients and in 24.5% of them this finding was present in at least 2 lobes. Emphysema was present in 73.5% of all patients.

Table 4 - Tomographic scores for each of the alterations observed in the tomography scans in all COPD patients as well as those with (BC) and without bronchiectasis (NBC)

Tomographic scores	All COPD patients (N=98)	BC group (N=24)	NBC group (N=74)	p value
Total score (0-77)*	9.1 ± 7.3	17.5 ± 9.2	6.4 ± 3.6	<.0001
	8.0 (1-44)**	14 (8-44)**	6 (1-18)**	
Extension of bronchiectasis score (0-12)*	0.9 ± 1.9	3.7 ± 2.4	0.07 ± 0.2	—
Dilatation of bronchiectasis score (0-18)*	1.0 ± 2.4	4.0 ± 3.5	0,07 ± 0,25	—
Bronchiectasis score (extension + dilatation) (0-30)	1,98 ± 4,35	7,75 ± 5,77	0,14 ± 0,51	—
Peribronchial thickening N (%) / score (0-18)*	N=72 (73.5%) 3.1 ± 1.7	N=22 (91.7%) 4.1 ± 1.8	N=50 (67.6%) 2.7 ± 1.5	<.0001
Tree-in-bud / Muroid plug N (%) /score (0-6)*	N=11 (11.2%) 2.4 ± 2.6	N=6 (25%) 3.2 ± 3.3	N=4 (5.4%) 1.8 ± 2.0	0.073
Air trapping, N (%) / score (0-6)*	N=29 (29.6%) 3.1 ± 1.8	N=13 (65%) 3.7 ± 1.9	N=16 (21.6%) 2.6 ± 1.6	0.010
Bullae	N=17 (17.3%)	N=3 (12.5%)	N=14 (18.9%)	0.455
Emphysema, N (%) / score (0-6)*	N=72 (73.5%) 4.1 ± 1.9	N=15 (62.5%) 4.1 ± 1.8	N=57 (77%) 4.1 ± 1.9	0.258

Values expressed as mean ± standard deviation, unless(*), then expressed as médian (minimum-maximum)

Tomographic findings of the 24 patients of BC group are described in **Table 5**. It is worth noting that in 91.7% bronchiectasis presented bilaterally, and in 87.5% the predominance was in the lower lobes. Bronchial wall thickening was present in 91.7%. Moderate and severe airway dilation was observed in 37.5% of cases. Eighty-three percent of BC group had expiration scans, and of these, 65% had air trapping. Emphysema was observed in 62.5% of cases.

Table 5 – Tomographic findings in BC group (N=24)

CT findings		N (%)
Distribution	Upper lobes	11 (45.8%)
	Lower lobes	21 (87.5%)
	Unilateral	2 (8.3%)
	Bilateral	22 (91.7%)
Thickening of bronchial wall	Light	22 (91.7%)
	Moderate	2 (8.3%)
Dilation severity	Light	21 (87.5%)
	Moderate	7 (29.2%)
	Severe	2 (8.3%)
Small airway findings	Air trapping *	13 (65%)
	Tree in bud	2 (8.3%)
	Mucoid Impactation	4 (16.7%)
Other findings	Bullae	3 (12.5%)
	Emphysema	15. (62.5%)

*Air trapping was evaluated only in patients with expiratory scan (N=20)

Logistic regression analysis was performed including age, sex, tobacco load, symptoms, Charlson index, BMI, exacerbation rate, PPM in sputum sample, FVC, FEV₁, walked distance (6MWT), ETCO₂, SIp2 and SIp3. The chance of having bronchiectasis was 4.8 times higher in the presence of PPM in sputum culture ($p=0.027$). In addition, the higher the distance covered in 6MWT (OR 1.013, IC95% 1.004; 1.022, $p=0.0036$) and the SIp3 value of the volumetric capnography (OR 1.04, IC 95% 1.003; 1.077; $p=0.036$), the greater the likelihood of bronchiectasis.

According to the multiple linear regression analysis performed within the BC group, it was possible to identify variables related to the severity score of bronchiectasis. The higher the bronchiectasis score, the higher the SpO₂ drop in the 6MWT ($r=0.4817$ $p=0.027$) and the lower the FVC and FEV1 (%predicted post BD) (**Table 6**).

Table 6 - Linear correlation coefficients between bronchiectasis score and analyzed variables

		Post- BD FVC, % predicted	Post-BD FEV ₁ , % predicted	6MWD	SpO ₂	Exacerbatio n N absolute
Score of Bronchiectasis	<i>r</i>	-0.4829	-0.4623	0.1461	-0.4539	0.0597
	<i>p</i>	0.0168	0.0229	0.4958	0.0387	0.7814
		ETCO ₂	Slp2	Slp3	Fall SpO ₂	
	<i>r</i>	0.1630	-0.1683	0.2680	0.4817	
	<i>p</i>	0.4467	0.4318	0.2054	0.0270	

SpO₂, peripheral oxygen saturation; FVC, forced vital capacity; BD, bronchodilator; FEV₁, forced expiratory volume per second; 6MWD, 6-minute walked distance; ETCO₂, carbon dioxide released at the end of expiration; Slp2, slope of phase 2; Slp3, slope of phase 3.

DISCUSSION

In this study, bronchiectasis was identified in 24.5% of the patients analyzed. Patients with bronchiectasis had lower smoking load, and there was no significant difference in the other clinical parameters evaluated.

Studies have shown a frequency between 18.8% and 57.6% of bronchiectasis in patients with COPD.^{4,6-9,21-26} When analyzing patients with moderate to severe COPD, this frequency ranged from 33.8% to 57.6%^{6-8,24}. This great variability results from the differences between methodology and objectives of the studies, as well as severity of the sampled population. Some factors contribute to overestimate the finding of bronchiectasis, such as diagnosing bronchiectasis in exams performed during exacerbations. It is also known that up to 20% of people aged between 60 and 65 years may have bronchial dilations,²⁷ and that the elderly may have a high bronchial/artery ratio.²⁸⁻³⁰

Regarding demographic aspects, we found no differences between the two groups. The predominance of males in the study agrees with the literature and may simply reflect the prevalence of COPD, still more common in men.^{11,31}

The mean age was 64.6 years and there was no difference between the groups. This average age is in line with the findings of large epidemiological studies, such as Platino, which found the highest prevalence of COPD in patients over 60 years of age.³¹

In our study patients with bronchiectasis had lower tobacco exposition. Bei Mao et al²⁶ described a similar finding. Other authors did not identify differences in smoking between groups with and without bronchiectasis²¹. A possible explanation for this finding could be that patients with airway diseases are more susceptible to the effects of tobacco. When evaluated according to predominant phenotype (airway disease versus emphysema), emphysematous patients had a higher smoking load⁴. Although it is an interesting hypothesis it needs further investigation.

The annual rate of exacerbations in the year prior to inclusion was 0.9 and 1.5 in NBC and BC groups, respectively, with no difference between them. Several studies^{6,7,21,24} and two metanalysis^{32,33} reinforced the association of exacerbations and the presence of bronchiectasis. Some authors have shown that the presence of bronchiectasis in COPD patients is associated with more hospitalizations due to exacerbations^{6,7,34} and higher mortality^{7,26,34}. However, some studies have not found an increase in exacerbations in patients with bronchiectasis^{9,35}.

*Positive PPM were more frequent in the BC group (52.4 versus 30.2%), but it was not statistically significant different ($p = 0.074$). Studies have shown that patients with COPD and bronchiectasis are more predisposed to having PPM in airway secretions^{6,8,9,25,34} and two^{32,33} confirmed this association. In the BC group, *Pseudomonas aeruginosa* was found in 8.3% of patients versus 2.7% of patients in the NBC group. *Pseudomonas aeruginosa* is the most frequently found bacterium in airway secretions of patients with bronchiectasis and COPD.^{8,25,34} The low number of collected samples in this study may have affected the results.*

It has been suggested that the presence of PPM in the airways might contribute to chronic inflammation and progression of airway injury in patients with COPD.²⁷ Martinez-Garcia et al⁶ demonstrated that the persistence of PPM in sputum and an hospitalization for exacerbation in the previous year were predictors of bronchiectasis in patients with COPD, and Gallego et al²⁵ and Patel et al⁹ demonstrated that the extension of bronchiectasis is associated with an increased risk of isolation of PPM.

Some studies have shown that patients with COPD and bronchiectasis with chronic infection of the airways have increased levels of inflammatory markers in sputum^{6,9,36}. Unfortunately, in our study we did not have the methodology for measuring inflammatory molecules in sputum.

Bronchial wall thickening is a consequence of chronic inflammation in the airways, which allows us to infer that the presence of chronically PPM in the airways may contribute to peribronchial thickening. In our study we found peribronchial thickening in 91.7% of patients in the BC group. Martinez-Garcia et al⁶ also reported the presence of this finding in 100% of patients with bronchiectasis and COPD. Similar findings were found by Gatheral et al³⁴ who found a correlation between the severity of bronchiectasis and the severity of the bronchial wall thickening. These findings highlight the potential clinical relevance of identifying this structural abnormality.

Several authors have shown a relationship between FEV₁ and the presence of bronchiectasis, wherein lower FEV₁ values are associated with the presence of bronchiectasis.^{8,21,24} In our study FEV₁<50% was an inclusion criterium with average FEV₁ of 1.1L, which corresponded to 40% of the predicted value. Patel et al⁹ studying a group of patients with a spirometric profile similar to ours also found no relationship between the severity of bronchiectasis and FEV₁ measurements.

In the 6MWT only the walk distance showed a difference between the groups, with patients in the BC group walking more than those in the NBC group (409 m versus 351 m, respectively; $p = 0.014$). In the other 6MWT outcomes, such as initial SpO₂, Δ SpO₂, BORG, no differences were found. More than half the patients in both groups showed a fall in saturation of at least four points.

Reductions in walk distance are frequently observed in patients with low cardiac outputs (pulmonary hypertension or chronic heart failure)^{37,38} or in patients with hyperinflation^{39,40} while desaturation is an early sign of low ventilation/perfusion ratios, that are very common in airway diseases^{41,42}.

In a study by our group in which severe COPD patients were classified and compared according to tomographic phenotypes (emphysema or airway disease / bronchiectasis)⁴, patients with emphysematous phenotype walked shorter distances on the 6MWT. This finding may be due to the greater mechanical disadvantage and dynamic hyperinflation of these subjects, which would greatly compromise their performance during exercise. To the best of our knowledge, there are no other studies that have evaluated the 6MWT in patients with bronchiectasis and COPD.

Multiple regression analysis showed an association between the severity of the bronchiectasis score and other functional variables: the higher the CT scores, the lower the FVC and the FEV₁ and the higher the desaturation on exertion.

In COPD patients inborn oversimplified bronchial trees and other defense mechanisms, such as the transport of mucus by cilia, also compromised allow toxic gases, biological and non- biological particulate material to reach 2 mmm bronchioles and beyond. These substances attach to the bronchioles and bring about inflammation whose intensity depends on the grade of aggression and the subject's particular response. The inflammation more frequently leads to partial fibrotic occlusion of bronchiolar lumen that is the cause of expiratory airflow obstruction. High intensity inflammation may result in such a destruction of bronchiolar wall that leads to total obliteration in bronchiolar lumen. Inflammation is also present in more proximal airways. The combination of central bronchi inflammation with distal bronchiolar obliteration explains the identification of bronchiectasis in computed tomography (and in lung explants examined by pathologists) in patients with COPD.⁴³

Both partial fibrotic occlusion of bronchioles and emphysema can cause hyperinflation, and in emphysema the dynamic hyperinflation usually prevents patients from walking longer distances.

Total obliteration of bronchioles and larger areas of the lungs with bronchiectasis may cause loss of lung volume and a real reduction of FVC. These facts contribute to explain our findings that patients with greater bronchiectasis scores may have more severe bronchiolar disease that causes greater desaturations and lower FVC, but a less severe hyperinflation, which allows them to walk longer distances.

Patel et al⁹ found a correlation of the bronchiectasis score and bacterial load with PaO₂. The authors suggest that hypoxemia could contribute to bronchial colonization, which would enhance the structural damage in the airways of patients with COPD. Indeed, among the patients of BC group, those with the highest scores desaturated the most on the 6MWT. This finding means exposition of these individuals to intermittent hypoxemia, which may contribute to cause greater structural damage in COPD.

Investigating the factors associated with bronchiectasis in COPD we found that the chance of having bronchiectasis was 4.8 times higher in the presence of PPM in sputum culture. In addition, the higher the distance covered in 6MWT and the Slp3 value of the volumetric capnography, the greater the likelihood of bronchiectasis.

The phase 3 slope (Slp3) of the volumetric capnogram represents the elimination of CO₂ from most alveoli, and in normal individuals is almost a plateau, with a slight upward slope and low values³¹. Elevation of Slp3 occurs in situations that lead to heterogeneous air distribution in distal air spaces and consequent reduction of contact between the new air that arrives at each inspiration with the air of the functional residual capacity. Thus, higher values of Slp3/EtCO₂ suggest the existence of structural damage in the lung periphery and greater heterogeneity in ventilation distribution.^{31,32,33}

Airway diseases cause an increase in Slp3 compared to normal individuals³¹, and patients with severe COPD and airway disease phenotype have higher Slp3 than those with emphysematous phenotype⁴. In airway disease large portions of the parenchyma may have reduced ventilation due to subocclusion of intralobular bronchioles, unlike the more focal alveolar loss that characterizes centrilobular emphysema.

Among the spectrum of tomographic findings in the BC group, we highlight the bronchial wall thickening, seen here in 91.7% of patients. Both dilation and thickening of the bronchial wall were generally mild, with bilateral distribution, preferentially involving the lower lobes (87.5%). The preferential involvement of the lower lobes has been described by several other authors^{6-9,35}.

Air trapping was seen in 65% of patients in the BC group. Bak et al³⁵, one of the few studies that evaluated air trapping in patients with COPD and bronchiectasis by quantitative tomography analysis reported a correlation between the severity of air trapping and the severity of bronchiectasis.

Air trapping was identified as an alteration associated with higher mortality in patients with COPD ⁴⁴, which makes the frequent finding of air trapping in this studied sample even more relevant.

Emphysema was found in 62.5% of the BC group, and in 77% of the NBC group. This data highlights how frequently the two main patterns of structural injury coexist in the individual with COPD. In addition, it reinforces how the definition of the disease only by FEV1 is poor, placing under the same name quite heterogeneous patients, with a wide range of structural injuries and functional repercussions.

Study limitations

Although all patients underwent HRCT, 34 (35%) of them had no expiratory scan, not allowing air trapping identification in the entire sample studied. Sputum culture was not performed in 24 patients in the sample studied due to individual patient difficulties. Because the analysis was performed only in patients with severe COPD (GOLD III-IV), these results cannot be extrapolated to other levels of disease severity. No direct volume measurements were made, fact that precludes the confirmation of some hypothesis presented here.

CONCLUSION

Bronchiectasis was found in 24.5% of patients with severe COPD, and among these patients, the more severe the structural lesion (the higher the bronchiectasis score), the worse the lung function and the greater the drop in oxygenation during exercise. In addition, the chance of having bronchiectasis was 4.8 times greater in the presence of positive sputum culture.

The great heterogeneity of structural and functional findings found in this group of patients with severe COPD reinforces the need for evaluating these patients with multiple tools, in order to personalize the clinical and functional diagnosis.

Acknowledgment

The authors thank Espaço da Escrita – Pró-Reitoria de Pesquisa - UNICAMP - for the language services provided.

References

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and

- 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
2. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*. 2002; 121: 121S–126S
 3. Han MK. Clinical Correlations of Computed Tomography Imaging in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10(Suppl):S131–S137.
 4. da Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:503–513.
 5. Rezende Gonçalves J, Cors Pereira M, Figueiras Pedreira De Cerqueira EM, Oliveira Magro D, Mello Moreira M, Paschoal IA. Severe obstructive disease: similarities and differences between smoker and non-smoker patients with COPD and/or bronchiectasis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):13–18.
 6. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Balestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011; 140:1130–1137.
 7. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:823–831.
 8. Arram EO, Elrakhawy MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012;61(4):307–312.
 9. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis. exacerbation indices. and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170. 400–407.
 10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2014 Update. Available from: http://www.farm.ucl.ac.be/Benin/2014/pharmacologie-speciale/6-systeme-respiratoire/GOLD_Pocket2014_Jan30.pdf. (Acesso em 02 de Outubro de 2019).
 11. Vogelmeier C, Chen R, Agustí A, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis. management. and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2019) .Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. (Acesso em 02 de Outubro de 2019).
 12. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and

- the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(12):1008-18.
13. Camelier A, Rosa FW, Salimi C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Using the Saint George's Respiratory Questionnaire to evaluate quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validating a new version for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(2):114-22.
 14. Camelier A, Rosa F, Jones P, Jardim JR. Validação do questionário de vias aéreas – 20 (“Airways questionnaire20”- AQ 20) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2003; 29(1).
 15. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
 16. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
 17. Pereira CAC. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia*. 2002.
 18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2002; 166(1): 111-7.
 19. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
 20. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42 (11): 1080-5.
 21. Steward JI, Maselli DJ, Anzueto A, Criner GJ, Han MK, Martinez FJ, et al. Clinical impact of CT radiological feature of bronchiectasis in the COPD Gene cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A3656.
 22. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000;55(8):635-42
 23. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, Raj JV, Vara DD, Entwistle JJ, et al. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest*. 2011;140(3):634–642.
 24. Tulek B, Kivrak AS, Ozbek S, Kanat F, Suerdem M. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified Bhalla scoring system for high-resolution computed tomography. *Can Respir J*. 2013; 20(2):91–6.
 25. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa*

- isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. BMC Pulm Med. 2014;14:103.*
26. Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Scientific Reports. 2015; 5:10961.*
 27. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *International Journal of COPD. 2017;12 1401–1411.*
 28. Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, Ueno N, Oishi S, Nojiri Y. Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking. *Am J Roentgenol. 2003; 180:513–518.*
 29. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearances of the lungs in asthma and healthy subjects. *Radiology 1993; 188:829–833.*
 30. Kim JS, Muller NL, Park CS, Grenier P, Herold CJ. Cylindrical bronchiectasis: diagnostic findings on thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol 1997; 168:751–754.*
 31. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet. 2005 26; 366(9500):1875-81.*
 32. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 10: 1465-75.*
 33. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest. 2016; 11(3): e0150532.*
 34. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD. 2014; 11(6):605–614.*
 35. Bak SH, Kim S, Hong Y, Heo J, Lim MN, Kim WJ. Quantitative computed tomography features and clinical manifestations associated with the extent of

- bronchiectasis in patients with moderate-to-severe COPD. Int J of Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13:1421-1431.*
36. Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway Bacterial Load and FEV1 Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1090–1095.
 37. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):549–555.
 38. Leuchte HH, Ten Freyhaus H, Gall H, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:20–29.
 39. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med.* 2015;109(7):785.
 40. Ora J, Laveneziana P, Ofir D, Deesomchok A, Webb KA, O'Donnell DE. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:964e71.
 41. Kim C, Seo JB, Lee SM, Lee JS, Huh JW, Lee JH, et al. Exertional desaturation as a predictor of rapid lung function decline in COPD. *Respiration.* 2013;86(2):109.
 42. Jenkins S, Cecins N. Six-minute walk test: observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease. *Intern Med J.* 2011;41(5):416- 22.
 43. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. *Respirology.* 2016;21(2):224–236.
 44. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto- Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:591–597.

5. DISCUSSÃO

Bronquiectasias foram identificadas em 24,5% dos pacientes analisados. Quando comparados com pacientes sem bronquiectasias, pacientes com bronquiectasias tiveram menor carga tabágica, e não houve diferença nos demais parâmetros clínicos avaliados.

Estudos têm mostrado grande variabilidade quanto à frequência encontrada de bronquiectasias em DPOC. Quando considerados todos os níveis de gravidade da DPOC, a frequência varia de 18,8% a 57,6% de bronquiectasias em pacientes com DPOC.^{11,12,22-30} Quando analisados somente pacientes com DPOC moderado a grave, essa frequência varia entre 33,8% e 57,6%.^{11,12,22,23,27,30,46}

A grande variabilidade encontrada nas frequências de bronquiectasias decorre diretamente das diferenças entre os estudos quanto à metodologia, natureza do estudo, objetivos e gravidade das populações estudadas. Alguns fatores concorrem para superestimar o achado de bronquiectasias, como por exemplo considerar como bronquiectasias o achado de dilatação brônquica em exames feitos durante exacerbações. Sabe-se também que até 20% das pessoas com idade entre 60 e 65 anos podem apresentar dilatações brônquicas³³, e que idosos podem ter uma razão brônquio /artéria elevada.⁴⁷ Estudo prévio mostrou que até 50% de voluntários saudáveis podem ter dilatação em pelo menos um brônquio na TCAR ⁴⁸, e achado semelhante (53%) foi encontrado em pessoas expostas a altas altitudes, sugerindo mesmo que a exposição à hipóxia cronicamente poderia induzir ao surgimento de alterações inflamatórias nas vias aéreas.⁴⁹

Levando em consideração essa possibilidade do encontro de um achado que ali estaria presente somente pelo envelhecimento da amostra populacional estudada, optamos aqui por considerar como relevante a presença de bronquiectasias somente se fossem encontradas em pelo menos dois lobos pulmonares. Outros autores procederam dessa mesma maneira, considerando como significativa a presença de bronquiectasia somente quando evidente em mais de um lobo pulmonar.^{30,46} Assim, entendemos que o encontro em 24,5% dos nossos pacientes graves é um resultado confiável da presença de alteração clinicamente significativa, em razão do maior rigor aqui utilizado.

Em relação aos aspectos demográficos, não encontramos diferenças entre os pacientes com bronquiectasias (grupo BC) e sem bronquiectasias (grupo NBC). Em relação ao sexo, a predominância foi francamente do sexo masculino no grupo total (63 x 37%), mantendo-se assim no grupo BC (63 x 37%) e NBC (64 x 36%), sem diferença entre os grupos. Essa distribuição quanto ao sexo é semelhante à da literatura. Em uma metanálise publicada em 2015, houve maior prevalência de bronquiectasias em DPOC em pacientes do sexo masculino.⁵⁰ No entanto, esse achado pode simplesmente ser a reprodução da distribuição da DPOC, mais comum em homens.^{1,51}

Nos pacientes aqui estudados a idade esteve em torno dos 64 anos, no grupo total e nos grupos com e sem bronquiectasias, sem diferença entre os grupos. Essa média de idade está de acordo com achados de grandes estudos epidemiológicos, como o Platino, que encontrou a mais alta prevalência de DPOC em pacientes com mais de 60 anos.⁵¹ Alguns estudos encontraram bronquiectasias em pacientes mais velhos, e Ni *et al*⁵⁰ em metanálise com 881 pacientes oriundos de seis estudos^{22,23,26,27,52,53} encontraram que doentes com DPOC e bronquiectasias (média de idade 70,45 anos) foram um pouco mais velhos (diferença de 1,8 anos, $p = 0,04$) que aqueles sem bronquiectasias (idade média de 68,53 anos).

No nosso estudo, pacientes com bronquiectasias (grupo BC) apresentaram menor carga de tabagismo (mediana de 23,8 no grupo BC versus 47,5 no grupo NBC, $p = 0,038$). Bei Mao *et al*²⁹ descreveram achado semelhante: pacientes com bronquiectasias tiveram carga tabágica menor que aqueles sem bronquiectasias. No entanto, outros autores não identificaram diferença na carga tabágica entre grupos sem e com bronquiectasias.^{22,23,46}

Uma possível explicação para o achado que o grupo BC esteve exposto a uma menor carga tabágica, seria que pacientes com doença de vias aéreas teriam maior susceptibilidade aos efeitos do tabaco. Esta maior susceptibilidade poderia estar relacionada a exposição a outros agentes, eventualmente na história pregressa ou infância do indivíduo, ou a um padrão diferente de resposta imune. Quando avaliados por fenótipo predominante (doença de vias aéreas versus enfisema), pacientes enfisematosos tiveram carga tabágica maior.¹² Embora seja uma hipótese interessante, os achados na literatura quanto à associação do tabagismo com o

surgimento ou não de bronquiectasias é por demais controverso, e necessita de mais investigação.

A média de exacerbações por ano no ano anterior à inclusão do paciente foi de 1,1, sem diferença entre os grupos. Vários estudos^{22-24,27,30} e duas metanálises^{50,54} reforçam a associação de exacerbações e a presença de bronquiectasias: pacientes com DPOC e bronquiectasias têm mais exacerbações que aqueles sem bronquiectasias. Alguns autores evidenciaram que a presença de bronquiectasias no paciente com DPOC está associada com mais internações hospitalares (por exacerbações)^{22,23,53} e maior mortalidade.^{23,29,53} No entanto, alguns estudos não encontraram aumento de exacerbações em pacientes com bronquiectasias quando comparados aos sem bronquiectasias.^{30,46}

Comparando os grupos BC e NBC quanto à identificação dos MPP em culturas de escarro, embora o número de MPP positivos tenha sido maior no grupo BC (52,4%) que no NBC (30,2%), não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,074$). Muitos estudos têm demonstrado que pacientes com DPOC e bronquiectasias são mais predispostos a apresentar MPP em secreção de vias aéreas.^{11,22,28,30,53} Duas metanálises^{50,54} confirmaram essa associação apresentando razão de chance 7,33 (IC 95%, 4,61 - 11,67) e 3,76 (IC 95%, 2,37-5,96), respectivamente. *Pseudomonas aeruginosa* parece ser a bactéria mais frequentemente encontrada nas secreções de vias aéreas de pacientes com bronquiectasias e DPOC.^{11,28,53} No grupo BC *Pseudomonas aeruginosa* foi encontrada em 8,3% dos pacientes, versus 2,7% dos pacientes do grupo NBC. É possível que o número reduzido de amostras coletadas no nosso estudo tenha interferido nos resultados.

A maior predisposição à persistência de MPP nas vias aéreas de pacientes com DPOC e bronquiectasias segue em paralelo com outras características comuns neste subgrupo de doentes, como aumento da inflamação brônquica e da frequência das exacerbações. Outros estudos dão suporte à interrelação entre estes diversos componentes presentes na patogenia do surgimento das bronquiectasias em pacientes com DPOC. Em uma revisita à proposta de fisiopatogenia da bronquiectasia colocada por Peter Cole em 1986¹³, Martinez-Garcia *et al*³³ sugerem que a persistência de MPP nas vias aéreas pode contribuir para a inflamação crônica e a progressão da lesão em vias aéreas de pacientes com DPOC. Nesse sentido,

evidências têm se acumulado. Martinez-Garcia *et al*²² demonstraram que a persistência de MPP no escarro e a presença de uma internação por exacerbação no ano anterior foram preditores de bronquiectasias em pacientes com DPOC. Gallego *et al*²⁸ e Patel *et al*³⁰ demonstraram que a extensão das bronquiectasias se associa a um risco aumentado de isolamento de MPP.

Quanto à associação de MPP e inflamação de vias aéreas, Patel *et al* demonstraram que colonização crônica de vias aéreas inferiores está associada com maior frequência de exacerbações no paciente com DPOC, bem como com níveis mais elevados de interleucina 8 no escarro.⁵⁵ Outros autores evidenciaram que indivíduos com DPOC e bronquiectasias nos quais há evidência de infecção crônica das vias aéreas apresentam marcadores inflamatórios elevados no escarro.^{22,30,56} Infelizmente, no nosso estudo não foi possível realizar dosagem de moléculas inflamatórias em nenhum material biológico, por indisponibilidade de acesso ao método.

Por outro lado, o espessamento da parede brônquica resulta de inflamação crônica nas vias aéreas. Pode-se supor que em pacientes com persistência de MPP cronicamente seja frequente o achado de espessamento de parede brônquica. No nosso estudo encontramos espessamento peribrônquico em 73,5% dos pacientes. Considerando apenas os 24 incluídos no grupo BC, foi encontrado espessamento peribrônquico em 91,7% todos, sendo que em 91,7% era de leve intensidade, e em 8,3%, moderada.

Martinez-Garcia *et al*²² também relataram a presença desse achado em 100% dos pacientes com bronquiectasias e DPOC. Achados similares foram encontrados por Gatheral *et al*⁵³, que descreveram presença de correlação entre a gravidade da bronquiectasia com a gravidade do espessamento da parede brônquica. Alguns estudos encontraram associação de inflamação brônquica e colonização frequente das vias aéreas em pacientes com bronquiectasias e DPOC.^{11,28} Esses achados em conjunto, aliados à grande frequência com que se detecta espessamento da parede brônquica em pacientes com DPOC moderado a grave ressalta a potencial relevância clínica da identificação dessa anormalidade estrutural.

Pacientes do grupo BC tiveram índice de B.O.D.E. menor e pode-se entender essa diferença como resultado da maior distância caminhada no TC6 nesse grupo, uma vez não houve diferença no grau de dispneia, na função pulmonar e no

índice de massa corpórea (IMC). Steward *et al*²⁴ acharam resultado inverso, onde pacientes com bronquiectasias tiveram maior índice de B.O.D.E., e os fatores que determinaram esta diferença foram o IMC e VEF₁ com valores menores no grupo com bronquiectasias. Essa diferença talvez se explique pelo fato de os autores terem avaliado pacientes com DPOC GOLD II-IV, diferentemente do nosso estudo onde a espirometria teve uma variação num espectro bem menor. Diversos autores demonstraram relação do VEF₁ com a presença de bronquiectasias, sendo que menores valores de VEF₁ se associam à presença de bronquiectasias.^{11,24,27} No nosso estudo, a gravidade funcional do grupo amostrado, no qual todos os indivíduos tinham VEF₁ < 50% do previsto, com VEF₁ médio de 1,1L, correspondente a 40% do valor previsto, explica não termos encontrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos BC e NBC (1,2 L versus 1,1L, p = 0,475). Patel *et al*³⁰, estudando um grupo de pacientes com perfil espirométrico semelhante ao nosso (VEF₁ médio correspondente a 38% do valor previsto) também não encontraram relação da gravidade das bronquiectasias com as medidas espirométricas.

No nosso estudo a principal diferença entre as medidas funcionais realizadas foi a distância caminhada no TC6, tendo os pacientes do grupo BC caminhado mais que os do grupo NBC (409m versus 351m, respectivamente; p=0,014). Esses achados se confirmaram quando feita a correspondência com os valores preditos, tendo sido testadas duas equações de referência para distância prevista, a de Enright⁴³ e a de Iwama⁴⁴, esta última com pacientes brasileiros. Em ambas as estimativas, a diferença estatisticamente significativa se manteve, com p=0,019 (equação de Enright)⁴³ e p=0,007 (equação de Iwama)⁴⁴. Nos demais desfechos do TC6, como SpO₂ inicial, ΔSpO₂, B.O.R.G., não foram encontradas diferenças.

Em um estudo do nosso grupo publicado em 2016¹² onde foram avaliados pacientes graves com DPOC classificados e comparados de acordo com os fenótipos tomográficos (enfisema ou doença de vias aéreas/ bronquiectasias), os pacientes com fenótipo enfisematoso tiveram menor distância caminhada no TC6. Atribuímos esse achado a maior desvantagem mecânica e hipersinuflação dinâmica daquele subgrupo de pacientes, o que comprometeria grandemente sua performance no exercício, sobretudo quando comparados com pacientes com doença predominante de vias aéreas. Até o melhor que pudemos buscar, não encontramos outros estudos que

tenham avaliado o TC6 em pacientes com bronquietasias e DPOC. Este achado, como mencionado anteriormente, deve ter sido o principal componente do índice de B.O.D.E. que motivou a diferença entre os grupos, no nosso estudo.

Cabe ressaltar que, embora na comparação dos parâmetros funcionais entre os grupos apenas a distância no TC6 tenha dado diferença, a análise de regressão múltipla mostrou associação entre a gravidade do escore de bronquietasias e algumas outras variáveis funcionais, como o CVF e a ΔSpO_2 no TC6. Dentro do grupo BC, os pacientes mais graves (com escore tomográfico mais elevado para bronquietasias) tiveram CVF menor e maior queda de SpO_2 com o esforço no TC6. Patel et al encontraram correlação entre o escore de bronquietasias e a PaO_2 , bem como entre a carga bacteriana com hipoxia. Os autores discutem a hipótese bastante interessante de que a hipoxemia poderia ter um papel complementar e contribuir para a colonização brônquica e consequentemente, para potencialização do dano estrutural nas vias aéreas dos pacientes com DPOC.³⁰ Aqui, dentre os pacientes do grupo BC, os com maiores escores foram os que dessaturaram mais no TC6, o que sugere que sejam pacientes mais expostos à hipoxemia intermitente, fato que pode estar envolvido em mecanismos de doença que propiciam maior dano estrutural.

Esses achados chamam a atenção para o fato que, embora o VEF_1 mantenha grande valor prognóstico e ainda seja o principal parâmetro para definir o diagnóstico de DPOC, ele é claramente insuficiente para abarcar toda a diversidade de pacientes que cabem dentro da designação de DPOC. Assim, ainda que tenhamos estreitado o grupo amostrado aqui, incluindo somente pacientes graves funcionalmente quando definidos exclusivamente pelo VEF_1 (critério de inclusão no estudo), os pacientes com mais lesão estrutural de vias aéreas (escore de bronquietasias) apresentaram sinais de mais gravidade funcional, seja pela espirometria, seja no TC6.

Na comparação entre os grupos BC e NBC quanto aos valores da Capnografia Volumétrica (CV) não encontramos diferenças estatisticamente significantes. No entanto, a análise de regressão multivariada revelou que o Slp_3 aumentado, juntamente com a presença de MPP na cultura de escarro e o índice de B.O.D.E. menor foram fatores que aumentaram a chance de encontrar bronquietasia nos pacientes com DPOC aqui avaliados.

O slope da fase 3 (Slp3) do capnograma volumétrico representa a eliminação de CO₂ da maior parte dos alvéolos, e em indivíduos normais essa porção da curva é quase um platô, com uma ligeira inclinação ascendente e baixos valores.⁵⁷ Elevação do Slp3 ocorre em situações de envolvimento dos espaços aéreos distais que levam à distribuição heterogênea do ar nestas regiões e redução da área de contato para difusão do CO₂ através da membrana alvéolo-capilar. Desse modo, valores mais elevados de Slp3/EtCO₂ sugerem a existência de dano estrutural na periferia do pulmão e maior heterogeneidade na distribuição da ventilação.⁵⁷⁻⁵⁹

Um dos fatores que aumentou a chance de encontrar bronquiectasias na amostra estudada foi elevação do Slp3 no capnograma. Esse achado pode ser entendido à luz de alguns outros estudos, que mostraram que doença de vias aéreas causa aumento do Slp3 em comparação com indivíduos normais⁵⁷, e que pacientes com DPOC grave e fenótipo de doença de vias aéreas têm Slp3 mais elevado que aqueles com fenótipo enfisematoso.¹² O aumento do Slp3 no fenótipo de doença de vias aéreas deve refletir maior heterogeneidade da distribuição de gases nos espaços aéreos mais periféricos do pulmão. Nessa situação, grandes porções do parênquima podem ter ventilação reduzida devido à suboclusão de bronquíolos intralobulares, diferentemente da perda alveolar mais focal que caracteriza o enfisema centrolobular.

A maior heterogeneidade entre a distribuição da ventilação em relação à perfusão pode se relacionar com alguns dos achados aqui encontrados. Os pacientes do grupo BC caminharam maiores distâncias no TC6 quando comparados ao grupo NBC, composto de pacientes com achado predominante de enfisema. Uma causa possível para isso é que pacientes do grupo BC apresentem melhor mecânica respiratória. No entanto, dentro do grupo BC, a queda de SpO₂ no TC6 teve associação com a gravidade da lesão estrutural bronquiectásica, ou seja, embora os pacientes caminhem razoavelmente bem (média de 409m), aqueles que dessaturam mais tem os piores escores de lesão de vias aéreas. Maior lesão de vias aéreas pode explicar (ou se associar) ao achado de que um maior Slp3 ajuda a prever a presença de bronquiectasias.

Finalmente, há que se destacar os achados tomográficos desses pacientes, reveladores das lesões estruturais dos pacientes com DPOC. Dentre o espectro dos achados tomográficos no grupo BC, destaca-se o espessamento de parede brônquica, aqui visualizado em 91,7% dos doentes.

Tanto a dilatação quanto o espessamento de parede brônquica em geral eram leves, com distribuição bilateral, envolvendo preferencialmente os lobos inferiores (87,5%). Em pacientes com DPOC, bronquiectasias, quando presentes, parecem acometer preferencialmente os lobos inferiores, e esse padrão foi encontrado por diversos outros autores.^{11,22,23,30,46}

O sinal mais frequente de acometimento de pequenas vias aéreas encontrado no grupo BC foi aprisionamento aéreo, visualizado em 65% dos pacientes. Impactação mucóide e árvore em brotamento foram menos frequentes, e foram visualizados em 16,7% e 8,3%, respectivamente. Poucos estudos avaliaram a frequência de aprisionamento aéreo nas TCAR de pacientes com bronquiectasias e DPOC. Bak *et al*⁴⁶ avaliaram aprisionamento aéreo em pacientes com DPOC e bronquiectasias por meio de análise quantitativa da tomografia. Embora os autores não relatem em quantos pacientes observaram tal achado, eles referem que houve correlação de aprisionamento aéreo mais “grave” com a gravidade das bronquiectasias.

Sabe-se que aprisionamento aéreo estático, ou seja, detectável na TCAR quando feita varredura em expiração, revela envolvimento patológico de pequenas vias aéreas, e pode estar presente mesmo em situações de bronquiectasias leves.^{60,61} Além disso, aprisionamento aéreo foi identificado com uma alteração fisiopatológica associada com maior mortalidade em pacientes com DPOC.⁶² Por estes motivos consideramos relevante o achado frequente de aprisionamento aéreo no grupo amostrado, interpretando-o como parte do processo fisiopatogênico das bronquiectasias, e corroborando a gravidade dos pacientes aqui avaliados.

Enfisema foi encontrado em 62,5 % do grupo BC, e em 77% do grupo NBC. Esse dado ressalta dois aspectos, o primeiro, o quão frequente é a coexistência dos dois principais padrões de lesão estrutural no indivíduo com DPOC. Esse fato novamente reforça a insuficiência da definição da doença quando feita somente pela presença da redução do VEF₁. O segundo aspecto é o fato que dentre doentes graves, a grande maioria mostra predominantemente lesões enfisematosas, sugerindo que o enfisema se associa a maior gravidade funcional. Devido à análise ter sido realizada em pacientes com DPOC grave (GOLD III-IV), estes resultados não podem ser extrapolados para outros níveis de gravidade da doença.

Limitações do estudo

Apesar de todos os pacientes terem sido submetidos a TCAR, 34 (35%) deles não tinham o exame em expiração, não possibilitando a análise de aprisionamento aéreo em toda a amostra estudada. A cultura de escarro não foi feita em 24 pacientes da amostra estudada por dificuldades individuais dos pacientes, o que pode ter influenciado os resultados de prevalência de MPP e da análise de correlação.

6. CONCLUSÕES

Foram encontrados bronquiectasias em 24,5 % dos pacientes com DPOC grave. Os pacientes com bronquiectasias tiveram menor carga tabágica, menor índice de B.O.D.E. e caminharam mais que os pacientes sem bronquiectasias, nos quais foi mais frequente o achado de enfisema. Não encontramos diferença no perfil microbiológico e de qualidade de vida entre os grupos.

Dentre os pacientes com bronquiectasias, quanto mais grave a lesão estrutural (maior o escore de bronquiectasias), pior a função pulmonar e maior a queda da oxigenação no exercício. Além disso, a chance de ter bronquiectasias foi 4,8 vezes maior na presença de cultura de escarro positiva.

Quanto aos achados tomográficos, o espessamento peribrônquico foi bastante frequente e presente nos dois grupos, principalmente no grupo com bronquiectasias (91,7%). O predomínio das bronquiectasias foi nos lobos inferiores (87,5%), e a concomitância com enfisema ocorreu em 62,5% dos doentes.

Concluindo, bronquiectasias são frequentes em pacientes com DPOC grave. A grande variabilidade de achados estruturais e funcionais encontrada nesse estudo reforça a necessidade de avaliar o paciente com múltiplas ferramentas, de modo a personalizar o diagnóstico clínico e funcional.

7. REFERÊNCIAS

1. Vogelmeier C, Chen R, Agusti A, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis. management. and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2019) .Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. (Acesso em 02 de Outubro de 2019).
2. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(4):347-65.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380(9859): 2095-128.
4. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J2006; 27(2): 397-412.
5. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/(acesso 19 de Novembro de 2019).
6. (GOLD) COPD. Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD – Update 2010. Medical Communications Resources. ed 2010:117.
7. (GOLD) GIfCOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD-Revised 2011. 2011.

8. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(12):1008-18.
9. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MRF, Gomes M, Freitas CG, et al. Consenso Brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. *J Bras Pneumol*. 2019; 45(4): 1-24.
10. Han MK. Clinical Correlations of Computed Tomography Imaging in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10:131–137
11. Arram EO, Elrakhawy MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012;61(4):307–312.
12. da Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:503–513.
13. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15.
14. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, Souza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019; 74: 1-69.
15. Martinez-Garcia MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adult. *Archivos de bronconeumologia*. 2018; 54 (2): 79-87.
16. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 629-40.
17. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. On behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guidelines Group. British Thoracic Society for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010; 65: i1-58.

18. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 647-56.
19. Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. *Respir Med*. 2013; 107: 1001-7.
20. McShane PJ, Naureckas ET, Strek ME. Bronchiectasis in a diverse US population: effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest*. 2012; 142: 159-67.
21. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*. 2002; 121: 121–126.
22. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Balestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011; 140:1130–1137.
23. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:823–831.
24. Steward JI, Maselli DJ, Anzueto A, Criner GJ, Han MK, Martinez FJ, et al. Clinical impact of CT radiological feature of bronchiectasis in the COPD Gene cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185: 3656.
25. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000;55(8):635-42
26. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, Raj JV, Vara DD, Entwisle JJ, et al. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest*. 2011;140(3):634–642.

27. Tulek B, Kivrak AS, Ozbek S, Kanat F, Suerdem M. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified Bhalla scoring system for high-resolution computed tomography. *Can Respir J*. 2013; 20(2):91–6.
28. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014;14:103.
29. Mao B, Lu HW, Li MH, Fan LC, Yang JW, Miao XY, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Scientific Reports*. 2015; 5:10961.
30. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis exacerbation indices and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170. 400–407.
31. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
32. Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):107-17.
33. Martínez-García MA, Ferrer MJS, Olmeda EZ. Bronchiectasis in Chronic Obstructive Airway Disease: more than a comorbidity? *BRN Rev*. 2017; 3: 178-91.
34. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2014 Update. Available from: http://www.farm.ucl.ac.be/Benin/2014/pharmacologie-speciale/6-systeme-respiratoire/GOLD_Pocket2014_Jan30.pdf. (Acesso em 02 de Outubro de 2019).

35. Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19(2):133–139.
36. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002; 347 (7): 465 – 471.
37. Camelier A, Rosa FW, Salimi C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Using the Saint George's Respiratory Questionnaire to evaluate quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validating a new version for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(2):114-22.
38. Camelier A, Rosa F, Jones P, Jardim JR. Validação do questionário de vias aéreas – 20 (“Airways questionnaire20”- AQ 20) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2003; 29(1).
39. Crapo ROC, R.; Coates, A.L.; Enright, P.L.; MacIntyre N.R, McKay R.T et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2002;166(1).
40. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
41. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
42. Pereira CACN, J.A. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia*. 2002.
43. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384-7.

44. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2009; 42 (11): 1080-5.
45. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology.* 1991;179(3):783-8.
46. Bak SH, Kim S, Hong Y, Heo J, Lim MN, Kim WJ. Quantitative computed tomography features and clinical manifestations associated with the extent of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe COPD. *Int J of Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13:1421-1431.
47. Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, Ueno N, Oishi S, Nojiri Y. Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:513–518.
48. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearances of the lungs in asthma and healthy subjects. *Radiology* 1993;188:829–833.
49. Kim JS, Muller NL, Park CS, Grenier P, Herold CJ. Cylindrical bronchiectasis: diagnostic findings on thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:751–754.
50. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1465-75.
51. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005 26; 366(9500):1875-81.

52. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology*. 2006;11(6): 731–740
53. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD*. 2014; 11(6):605–614
54. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2016; 11(3).
55. Patel I, Seemungal T, Wilks M, Lloyd-Owen S, Donaldson G, Wedzicha J. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002; 57(9): 759–764.
56. Wilkinson TMA , Patel IS, Wilks M, Donaldson GC , Wedzicha JA. Airway Bacterial Load and FEV₁ Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:1090–1095.
57. Veronez L, Pereira MC, Doria da Silva SM, Barcaui LA, De Capitani EM, Moreira MM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014; 9:983-9.
58. Ribeiro MÂ, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr*. 2012; 88(6):509-17.
59. Almeida CC, Almeida-Júnior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J Pediatr*. 2011; 87(2):163-8.
60. Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ. Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT. *Radiology*. 1994;193(2):369–374.

61. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012; 33(2):233–248.
62. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:591–597.

APÊNDICES

Apêndice 1

Ficha Clínica

1. Identificação

Nome: _____ HC: _____

Gênero: _____ Idade: _____ Data de Nascimento: _____

Profissão: _____ Telefone: _____

HD: _____

HMA: _____

2. Antecedentes

Tabagismo

Não () Sim ()

Quantos: _____ Quantidade Tempo: _____ Tipo de Cigarro

Anos/maço: _____ Parou de fumar há: _____

Cirurgias: _____

Outras doenças respiratórias: _____

Outras doenças associadas: _____

3. Sintomas

Tosse Atualmente

Não () Sim ()

Apresenta Secreção diária

Não () Sim ()

Quantidade diária (nº de colher de sopa): _____

Horário preferencial

Manhã ()

Tarde ()

Noite ()

Chiado?

Não ()

Sim ()

Aspectos

() Mucosa

() Purulenta

() Serosa

() Mucopurulenta

() Fibrinosa

() Hemorrágica

() Sanguinolenta

4- Exame físico

Inspeção:

Palpação:

Ausculta:

Saturação em ar ambiente: _____ % Frequência respiratória: _____

Uso de O₂ domiciliar: () Sim () Não Há quanto tempo: _____

Se sim, quantos litros /min: _____ Horas por dia: _____

5. Revisão prontuário

Seguimento	Ano ()	Ano ()	Ano ()	Ano ()
Exacerbações				
MBNT				
Pesquisa fungo				
CRD escarro				
Ecocardiograma				
Uso de BD longa (LABA)				
Uso de BD longa (LAMA)				
Uso de CE inalado				
Uso de macrolídeo				
Uso de BD de curta				

LABA: formoterol (F) – formocops e flur, salmeterol (S), indacaterol (I) – onbrize

LAMA: tiotrópio –spiriva (T);

CE inalado: budesonide (Bd), betametasona (Bc), fluticasona (Fl)

Macrolídeo: azitromicina (Azi); BD curta: salbutamol (Sb), fenoterol (Fe), atrovent (At)

Formoterol + Budesonide: symbicort, alenia, foraseq

Salmeterol + Fluticasona: seretide

Apêndice 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da Pesquisa: Bronquiectasias em Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) grave: avaliação clínica, microbiológica e funcional

Nome dos responsáveis: Silvia Maria da Silva Doria (Pesquisadora Responsável) / Dra Monica Corso Pereira (Orientadora Responsável)

Parecer CEP:768/2010

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Os pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) apresentam exacerbações (crises que pioram o quadro) frequentes, que resultam em piora da inflamação nos pulmões e podem causar piora da função pulmonar e da evolução da doença.

Os objetivos desta pesquisa são:

- Identificar o número de exacerbações nos últimos três anos;
- Avaliar a frequência de bronquiectasias (dilatações dos brônquios) ou outras alterações na tomografia computadorizada de tórax;
- Avaliar o tipo e a quantidade de bactérias presentes nas secreções pulmonares (escarro);
- Avaliar a função pulmonar por meio de exames;
- Correlacionar a presença e frequência das exacerbações com os outros parâmetros (função pulmonar, tomografia, bactérias no escarro).

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a responder a dois questionários e realizar os seguintes exames: espirometria (sem e com broncodilatador), teste de caminhada de 6 minutos, capnografia volumétrica, coleta de amostras de escarro e Tomografia Computadorizada de Tórax (sem contraste).

Após aceitação em participar do estudo, serão aplicados os questionários [Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) e questionário de vias aéreas 20 (“*Airways Questionnaire 20*” – AQ20)] que têm perguntas sobre sintomas e qualidade de vida, e levam cerca de 15 minutos para ser respondidos. Para avaliação do grau de cansaço e falta de ar será aplicada a Escala *Medical Research Council (MRC)*, que leva no máximo dois minutos.

Será então agendada uma data para realização dos exames propostos.

A espirometria e a capnografia são exames de função pulmonar, onde você fará manobras de respiração com os lábios em torno de um bocal. Para o teste de caminhada de seis minutos você caminhará em um corredor de 30 metros, plano, e serão avaliados: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio (por meio de oxímetro, que é um sensor colocado em torno no dedo da mão), distância caminhada e grau de cansaço/falta de ar.

O tempo estimado para se realizar todos estes exames é de aproximadamente 1 hora.

Você coletará amostras de escarro (por tosse, espontaneamente), que serão enviadas ao laboratório.

Será agendada uma data para realização de tomografia de tórax. O exame será feito no Hospital Estadual de Sumaré, em data combinada conforme sua disponibilidade. O exame não usa contraste endovenoso, e leva em torno de 15 minutos para ser realizado.

Os exames de função pulmonar, os questionários e os exames de escarro serão repetidos uma vez por ano, por dois anos.

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar deste estudo se não conseguir fazer os exames propostos (espirometria, capnografia ou teste de caminhada).

Toda a pesquisa será realizada de forma não-invasiva visando não causar desconforto ou colocar você sob riscos previsíveis; todos os exames são feitos rotineiramente no acompanhamento destes doentes, em ambiente hospitalar e sob supervisão direta da pesquisadora. Caso haja algum desconforto durante a realização de algum dos exames, você deverá comunicar ao pesquisador para que possam ser tomadas as devidas providências.

Benefícios:

Os benefícios esperados para você são: caracterizar melhor sua doença o que permitirá um cuidado mais individualizado. Os resultados poderão contribuir para o entendimento da doença em toda população, o que deve resultar em melhor cuidado e tratamento dos pacientes com DPOC grave.

Acompanhamento e assistência:

Após a sua inclusão no projeto você será acompanhado/a por dois anos. Caso haja necessidade de outra intervenção (médica, nutricional, fisioterápica) as providências necessárias serão tomadas junto à equipe de Pneumologia, dentro do serviço e ambulatório nos quais você é habitualmente acompanhado/a.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Os resultados da pesquisa serão apresentados como retrato de um grupo e não de uma pessoa, os dados coletados só serão utilizados para propósitos de publicação científica ou educativa.

Ressarcimento:

Informamos que sua participação neste estudo não implicará em nenhum tipo de ressarcimento financeiro. Você não receberá qualquer valor em dinheiro, e os exames e procedimentos realizados são de responsabilidade das instituições (Unicamp e Hospital Estadual de Sumaré).

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os pesquisadores:

Pesquisadora Responsável: Ft. Silvia Maria da Silva Doria, Endereço Profissional: Rua Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-888 (Ambulatório de Pneumologia e Doenças do Tórax / Laboratório de função pulmonar – HC-Unicamp), Telefone para contato: (19) 3521-7706 / (19) 35217948/ (19) 991504237, email: si_doria@yahoo.com.br.

Orientadora Responsável: Dra Monica Corso Pereira, Endereço Profissional: Rua Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-888 (Ambulatório de Pneumologia e Doenças do Tórax – HC-Unicamp), Telefone para contato: (19) 35217706 / 35217907, email: corso@mpcnet.com.br.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante:

Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

Telefone de contato do participante:

HC: _____

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Apêndice 4

Resumo apresentado e publicado no XXXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia XV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória (anais) - 2018

AP12 BRONQUIECTASIAS NA DPOC GRAVE: DIFERENÇAS CLÍNICAS E FUNCIONAIS PERMITEM IDENTIFICAR UM FENÓTIPO DA DOENÇA?

SILVIA MARIA DA SILVA DORIA; MARCOS MELLO MOREIRA; PAULO ROBERTO TONIDANDEL; EDUARDO MELLO DE CAPITANI; ILMA APARECIDA PASCHOAL; MÔNICA CORSO PEREIRA UNICAMP, CAMPINAS, SP. *Palavras-chave:* Teste de função pulmonar; mecanismo da dpoc; bronquiectasia. *Introdução:* Estudos têm mostrado que bronquiectasias são um achado frequente em pacientes com DPOC moderada a grave. No entanto, a relevância deste achado permanece incerta. *Objetivo:* investigar se a presença de bronquiectasias em pacientes com DPOC grave caracteriza um subgrupo distinto de pacientes quanto aos aspectos clínicos e funcionais. *Métodos:* estudo transversal e observacional com pacientes com DPOC (GOLD III-IV) com história de tabagismo de pelo menos 10 anos-maço. Os pacientes eram seguidos no Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Brasil, e foram incluídos entre junho de 2011 e janeiro de 2014. Todos os pacientes estavam estáveis clinicamente nas 4 semanas anteriores à inclusão. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e os pacientes assinaram o termo de consentimento informado antes de participar. Os pacientes foram avaliados clinicamente, submetidos a tomografia computadorizada de alta resolução (TC) e avaliados funcionalmente [espirometria, teste de caminhada de 6 minutos (TC6)]. Nas TCs foram avaliados: presença e extensão das bronquiectasias, espessamento da parede brônquica, aprisionamento aéreo (varredura de expiração), presença de impactação de muco, sinal de árvore em brotamento, bolhas e enfisema. Os pacientes que apresentaram bronquiectasias em dois ou mais lobos pulmonares (BCT) foram comparados com pacientes sem ou com bronquiectasia em apenas um lobo pulmonar (sem-BCT). *Resultados:* 65 pacientes com idade de $65,1 \pm 10,3$ anos, 66% de homens foram avaliados. Comparando os grupos (BCT x sem-BCT) não houve diferença em relação aos sintomas, taxa de exacerbação, índice de dispneia, uso de oxigenioterapia domiciliar, saturação de O₂ e variáveis da função pulmonar. Houve diferenças ($p < 0,05$) na carga tabágica e na distância caminhada (TC6). Embora a função pulmonar tenha sido similar entre os grupos, os pacientes com bronquiectasias tinham uma carga tabágica significativamente menor. Isso poderia ser devido a uma maior susceptibilidade das vias aéreas aos efeitos do tabaco, embora não saibamos o que determinaria esta diferença em susceptibilidade. A menor distância caminhada no grupo sem-BCT (361 m x 420m, $p = 0,03$), pode ser explicada pela desvantagem na mecânica respiratória em pacientes com enfisema, uma vez que, embora haja sobreposição dos achados na maioria dos pacientes (26% dos BCT tinham enfisema), a maioria dos sem-BCT tinha enfisema (63%). *Conclusões:* Bronquiectasias foram encontradas com uma frequência elevada (29,2%) neste grupo de pacientes com DPOC grave. O único fator

clínico que diferiu entre os grupos foi a carga tabágica, o que sugere haver nestes pacientes algum outro fator determinando a susceptibilidade ao agente agressor, no caso, o tabagismo.

Apêndice 5

Resumo apresentado e publicado no Congresso da Sociedade Europeia de Pneumologia, 2018

Bronchiectasis in COPD: increased susceptibility of the airways to aggressive agents?

Monica Corso Pereira, Silvia Ms Silva Doria, Marcos Melo Moreira, Paulo Roberto Tonidandel, Eduardo Melo De Capitani, Ilma A Paschoal
European Respiratory Journal 2018 52: PA4095; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4095

Abstract

Studies have shown a high prevalence of bronchiectasis in moderate to severe COPD patients but the role of this finding remains obscure.

Objective: *to investigate whether bronchiectasis in COPD patients characterize a distinct subgroup.*

Methods: a cross-sectional, observational study with GOLD III/IV patients and tobacco load ≥ 10 pack-years was performed at the Pulmonary Diseases clinics, Campinas, Brazil, between Jun/11 to Jan/14. The Research Ethics Committee approved the study, participants signed informed consent. Clinically stable patients were evaluated, submitted to high-resolution computed tomography (CT) and functional evaluation (spirometry, 6-minute walk test). CT scans were evaluated to identify the presence and profusion of bronchiectasis, bronchial wall thickening, air trapping and emphysema. Patients with bronchiectasis (two or more lobes) were compared with those with bronchiectasis just in one lobe or no bronchiectasis.

Results: *65 patients, 65.1 ± 10.3 years old, 62% of men were included. There was no difference regarding symptoms, exacerbation rate, dyspnea index, home oxygen therapy, O₂ saturation and spirometry. There were differences ($p < 0.05$) in tobacco load and walk distance.*

Comments: *Although pulmonary function were similar between groups, patients with bronchiectasis had a significant lower tobacco load, suggesting that specific predisposing factors may determine tobacco injury to airways or alveoli. The two structural patterns of disease (airway x emphysema) overlapped. Functionally, only walk distance was different between the groups ($p < 0.05$). Bronchiectasis is relatively common in severe COPD and it may indicate extremely susceptible airways to aggressive agents.*

Footnotes

Cite this article as: European Respiratory Journal 2018 52: Suppl. 62, PA4095.

*This is an ERS International Congress abstract. No full-text version is available. Further material to accompany this abstract may be available at **www.ers-education.org** (ERS member access only).*

- Copyright ©the authors 2018

ANEXOS

Anexo 1



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUIS.

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.htm

CEP, 24/08/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 768/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0597.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “BRONQUIECTASIAS EM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) GRAVE: AVALIAÇÃO CLÍNICA, MICROBIOLÓGICA E FUNCIONAL”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Flavia Maurício Masson

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/08/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/08/11 (O formulário encontra-se no site acima).

II - OBJETIVOS

1. Caracterizar o paciente como hipersecretor ou não. 2. Identificar o número de exacerbações nos últimos 3 anos, avaliar a frequência de bronquiectasias e outros achados tomográficos como enfisema pulmonar, acometimento bronquico e bronquiolar e avaliar a presença de colonização crônica nas vias aéreas. 3. Avaliar a associação do número de exacerbações com o perfil microbiológico da secreção bronquica do paciente. 4. Avaliar a associação do número e frequência de exacerbações e do perfil microbiológico com os dados da função pulmonar e com a frequência e tipos de alterações pulmonares encontradas no exame de tomografia computadorizada de alta resolução.

III - SUMÁRIO

Serão avaliados pacientes acompanhados no ambulatório de Pneumologia - HC Unicamp. A proposta para o estudo será a inclusão destes pacientes, com idade entre 40 e 80 anos, ambos os sexos. Estima-se avaliação de 50 pacientes. Os mesmos devem ter o diagnóstico de DPOC confirmado, estádios III e IV, antecedente de tabagismo > 10 anos maço. Os mesmos serão acompanhados por um período de 2 anos, com revisão do prontuário e anotações das exacerbações nos últimos 3 anos. Exames a serem realizados: espirometria sem e com Broncodilatador, teste de caminhada de 6 min, Difusão de CO e medida Capacidade Residual Funcional, Capacidade Vital Lenta, Difusão Pulmonar, Capnografia Volumétrica, questionários serão aplicados - Hospital Saint George na Doença Respiratória e o questionário de vias aéreas, com o objetivo de se avaliar a qualidade de vida destes pacientes. Os exames de tomografia serão realizados no Hospital Estadual de Sumaré. Serão realizadas culturas das secreções que serão coletadas no Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínicas Unicamp. Os questionários, exames de imagem, testes pulmonares e culturas serão realizadas a cada 6 meses, por no mínimo 2 anos. Previsão de término do trabalho - ano de 2013.



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto encontrar-se claro, bem estruturado, com objetivos bem definidos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de fácil linguagem.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

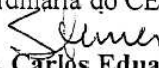
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de agosto de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesc

CEP, 22/11/11.
(PARECER CEP: N° 768/2010)

PARECER

I – IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “BRONQUIECTASIAS EM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) GRAVE: AVALIAÇÃO CLÍNICA, MICROBIOLÓGICA E FUNCIONAL”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Flavia Maurício Masson

II – PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a emenda que altera o pesquisador responsável para Silvia Maria da Silva Doria, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de novembro de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

Anexo 2

Escala do *Medical Research Council (MRC)*

1. Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
2. Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve
3. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar
4. Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos
5. Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo

ANEXO 3**Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) CAMELIER, ROSA, SALMI et al (2006)****Antes de preencher o questionário**

Assinale com um "x" a resposta que descreve melhor seu estado de saúde:

Muito bom ()1 Bom ()2 Moderado ()3 Mau ()4 Muito Mau ()5

PARTE 1

Nas perguntas abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios nos últimos 3 meses.

Obs: Assinale um só quadrado para cada pergunta.

Durante os últimos três meses	Na maioria dos dias da semana	Vários dias da semana	Alguns dias do mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1. Tossi					
2. Tive catarro					
3. Tive falta de ar					
4. Tive “chiado no peito”					

5. Durante os últimos 3 meses, quantas crises graves de problemas respiratórios você teve:

Mais de 3	3	2	1	Nenhuma
-----------	---	---	---	---------

6. Quanto tempo durou a pior destas crises (Passe para a pergunta 7 se não teve crises graves).

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	Menos de 1 dia
------------------	----------------	-------------	----------------

7. Durante os últimos 3 meses, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bom (com poucos problemas respiratórios) você teve:

nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	quase todos os dias	todos os dias
------------	-------------	-------------	---------------------	---------------

8. Se você tem “chiado no peito”, ele é pior de manhã

Não 0	Sim 1
-------	-------

PARTE 2

Seção 1

Assinale 1 só no quadrado para descrever a sua doença respiratória:

é o maior problema	causa-se muitos problemas	causa-se alguns problemas	Não me causa nenhum problema
--------------------	---------------------------	---------------------------	------------------------------

Se você já teve um trabalho pago, assinale um dos quadrados: (passe para a seção 2, se você não trabalha):

1-Minha doença respiratória obrigou-me a parar de trabalhar
2-Minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho
3-Minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu trabalho

Seção 2

As respostas abaixo referem-se às atividades que normalmente lhe têm provocado falta de ar nos últimos dias. Assinale com um “X” cada questão abaixo, indicando a resposta **“concordo”** ou **“não concordo”**, de acordo com o seu caso:

1. Sentado/a ou deitado/a	Concordo	Não Concordo
2. Tomando banho ou vestindo		
3. Caminhando dentro de casa		

4. Caminhando em terreno plano		
5. Subindo um lance de escada		
6. Subindo ladeiras		
7. Praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico		

Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias. Assinale com um “X” cada pergunta abaixo, indicando a resposta **“concordo”** ou **“não concordo”**, de acordo com o seu caso:

1. Minha tosse causa- me dor	Concordo	Não Concordo
2. Minha tosse me cansa		
3. Tenho falta de ar quando falo		
4. Tenho falta de ar quando me inclino para a frente		
5. Minha tosse ou falta de ar perturba o meu sono		
6. Fico exausto/a com facilidade		

Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias. Assinale com um “X” cada pergunta abaixo, indicando a resposta **“concordo”** ou **“não concordo”**, de acordo com o seu caso:

1. Minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	Concordo	Não concordo
2. Minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos e vizinhos		

3. Tenho medo, ou mesmo pânico quando não consigo respirar		
4. Sinto que a minha doença respiratória escapa do meu controle		
5. Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória		
6. Minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise de ajuda de alguém		
7. Fazer exercício é arriscado para mim		
8. Tudo o que eu faço parece ser um esforço muito grande		

Seção 5

Perguntas sobre sua medicação. Caso não tenha medicação, passe para a seção 6. Assinale com um “X” cada pergunta abaixo, indicando a resposta **“concordo”** ou **“não concordo”**, de acordo com o seu caso:

1. Minha medicação não está me ajudando muito	Concordo	Não Concordo
2. Fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público		
3. Minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis		
4. Minha medicação interfere muito com o meu dia - a - dia		

Seção 6

As perguntas seguintes se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com um “X” cada pergunta abaixo, indicando a resposta “**concordo**”, se pelos menos uma parte da frase se aplica ao seu caso; se não assinale “**não concordo**”.

1. Levo muito tempo para me lavar ou me vestir	Concordo	Não Concordo
2. Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira		
3. Ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar		
4. Demoro muito tempo para realizar as tarefas como trabalho de casa, ou tenho que parar para descansar		
5. Quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar		
6. Se estou apressado/a ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar		
7. Por causa da minha doença respiratória tenho dificuldades para desenvolver atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar		
8. Por causa da minha doença respiratória tenho dificuldades para desenvolver atividades como: carregar grandes pesos, fazer “Cooper”, andar rápido (8Km/h) ou nadar		
9. Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: trabalho manual pesado, correr, nadar rápido, ou praticar esportes muitos cansativos		

Seção 7

Nós gostaríamos de saber como uma doença respiratória habitualmente afeta seu dia a dia. Assinale com um “X” a resposta “**concordo**” ou “**não concordo**” (Não se esqueça que

“concordo” só se aplica ao seu caso quando não puder fazer esta atividade devido à sua doença respiratória).

1. Não sou capaz de praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	Concordo	Não Concordo
2. Não sou capaz de sair de casa para me divertir		
3. Não sou capaz de sair de casa para fazer compras		
4. Não sou capaz de fazer o trabalho de casa		
5. Não sou capaz de sair da cama ou da cadeira		

A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu problema respiratório pode impedir você de realizar (você não tem que assinalar nenhum das atividades, pretendemos apenas lembrá-lo/la das atividades que podem ser afetadas pela sua falta de ar).

1-Dar passeios a pé ou passear com o seu cachorro 2-Fazer o trabalho doméstico ou jardinagem 3-Ter relações sexuais 4-Ir à igreja, bar ou a locais de diversão 5-Sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro 6-Visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças 7-Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer
--

Assinale com “X” somente a resposta que lhe melhor define a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

- | | |
|--|-----|
| 1-Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer | (0) |
| 2-Me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer | (1) |
| 3-Me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer | (2) |
| 4-Me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer | (3) |

ANEXO 4

Questionário de vias aéreas 20 (“Airways Questionnaire 20” – AQ20) CAMELIER, ROSA, JONES, JARDIM (2003)

Questionário de vias aéreas 20 (AQ20)			
As seguintes questões dizem respeito ao efeito da sua doença pulmonar na sua vida diária. Por favor, responda Sim, Não ou Não se aplica para cada item. Não deixe respostas em branco.			
Pergunta	Sim	Não	Não se aplica
1. Você tem crises de tosse durante o dia?			
2. Você freqüentemente se sente cansado devido a sua doença pulmonar?			
3. Você sente falta de ar ao cuidar do jardim devido a sua doença pulmonar?			
4. Você se preocuparia em ir à casa de um amigo se lá existisse algo que pudesse causar uma crise de sintomas pulmonares?			
5. Você tem sintomas pulmonares quando fica exposto a cheiros fortes, fumaça de cigarro ou perfume?			
6. O (a) seu (sua) companheiro(a) fica incomodado com a sua doença pulmonar?			
7. Você fica com falta de ar enquanto tenta dormir?			
8. Você fica preocupado com os efeitos a longo prazo na sua saúde causados pelos medicamentos que você tem que tomar por causa da sua doença pulmonar?			
9. Os seus sintomas pulmonares pioram quando você fica aborrecido?			
10. Existem momentos em que você tem dificuldade de andar pela casa devido a sua doença pulmonar?			
11. Você sente falta de ar para as suas atividades durante o trabalho devido aos seus problemas pulmonares?			
12. Você sente falta de ar para subir escadas devido a sua doença pulmonar?			
13. Devido a sua doença pulmonar você sente falta de ar para realizar as tarefas domésticas?			
14. Devido a sua doença pulmonar você tem que voltar para casa mais cedo do que as outras pessoas após um programa noturno?			

15. Você tem falta de ar quando está rindo devido a sua doença pulmonar?			
16. Você freqüentemente se sente impaciente devido a sua doença pulmonar?			
17. Devido a sua doença pulmonar você sente que não consegue aproveitar totalmente a sua vida?			
18. Devido a sua doença pulmonar você se sente muito enfraquecido após um resfriado?			
19. Você tem a sensação constante de um peso no tórax?			
20. Você se preocupa muito com a sua doença pulmonar?			