Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci

**Hiperinsuflação dinâmica e intolerância ao exercício em
bronquiectasias não fibrose cística: correlação clínica, radiológica
e funcional**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências**

**Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Alberto Cukier**

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nucci, Maria Cecília Nieves Maiorano de
Hiperinsuflação dinâmica e intolerância ao exercício
em bronquiectasias : correlação clínica, radiológica e
funcional / Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci.
-- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Alberto Cukier.

Descritores: 1.Bronquiectasia 2.Testes de função
respiratória 3.Tomografia computadorizada por raios
X 4.Teste de esforço

USP/FM/DBD-200/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A Rosa Maria e Antonio, meus pais, os grandes responsáveis por minhas realizações pessoais e profissionais.

A Maurício, meu marido, grande apoiador e incentivador de minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, Rosa Maria e Antonio, meus grandes exemplos de trabalho, força, coragem e determinação. Responsáveis por minhas vitórias e conquistas, presentes desde o início, ajudando nos deveres da escola, cedendo o quarto calmo e isolado para que eu pudesse me concentrar nos estudos e passar no vestibular, acompanhando-me em cada prova. Agradeço pela paciência ao longo dos seis anos da graduação, longe de casa, longe da família, com saudades. Meus companheiros perfeitos de viagem durante os exames de residência médica. Por estarem sempre por perto, por me ouvirem, pelo amor e dedicação sem limites, sou-lhes eternamente grata!

A Maurício, meu marido, pela compreensão, auxílio e tolerância. Grande companheiro de todas as horas, sempre a meu lado, abrindo mão de momentos de lazer para me fazer companhia durante os estudos, apoiar-me e até ajudar com a estatística!

A minha tia Madalena, que sempre torceu por mim e acompanhou toda a minha trajetória de perto.

A meu avô Alfonso, que tinha tanto orgulho da neta que se tornaria médica, pelas conversas e conselhos, sinto muitas saudades.

A minhas irmãs Luciana e Ana, pela amizade, generosidade e companheirismo.

A meus sogros, Anna e Oscar, por me acolherem em sua família e estarem sempre presentes.

Ao Dr. Alberto, meu orientador, pelos ensinamentos ao longo desses nove anos. Por me ouvir, compreender minhas necessidades e entender os diferentes momentos de minha vida pessoal e profissional, guiando-me nessa difícil tarefa.

Aos pacientes de quem cuidei desde o início de minha vida profissional, pela oportunidade de ajudar e aprender. Um agradecimento especial aos que aceitaram participar desta pesquisa.

Aos funcionários do Incor que estiveram envolvidos, de alguma forma, na execução do projeto, em especial ao pessoal do setor de tomografia, da função pulmonar, principalmente Edilene, Fabiane, Leila e Dr. João Marcos.

À Dra. Regina e ao Dr. Fred, pelos ensinamentos e oportunidades, ao Dr. Bruno Baldi que, além da presença constante durante a residência e a preceptoria, foi uma das minhas inspirações para realizar este projeto. À Dra. Teresa, Dra. Carmen, Dr. Carlos Carvalho, Dr. Pedro Caruso, Dr. Mário Terra e Dr. Ubiratan, todos figuras-chave em minha formação como pneumologista.

Ao Dr. Rodrigo, por orientar meu projeto de doutorado desde o início.

A Marisa Cukier, pela revisão gramatical do presente documento.

A meus colegas (e grandes amigos) da residência de Pneumologia, Christiane e Marcell, ambos de uma bondade ímpar, agradeço-lhes a parceria e a amizade.

Ao grupo de ex-residentes que ingressaram na Pneumologia em 2012, Celso, Osmar, Felipe Nominando, Guilherme, Felipe Xavier, Bianca, Manuela e Alexandre, com quem compartilhei vivências e aprendizado.

A minha amiga Olívia, que admiro pela dedicação e competência. Contemporânea de pós-graduação, com quem dividi angústias ao longo do processo.

A minhas colegas da residência de Clínica Médica, Ana Valéria e Eliane, cuja amizade foi fundamental para enfrentar as dificuldades no início de nossa formação.

A minhas amigas desde a faculdade, Ana Cláudia, Laura e Paula.

A minha amiga Karen, quase uma irmã, pela qual tenho um carinho especial.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Lista de siglas

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	17
1.1. Bronquiectasias	18
1.1.1 Considerações iniciais.....	18
1.1.2. Histórico	18
1.1.3. Função pulmonar	20
1.2. Hiperinsuflação dinâmica.....	21
1.3. Exercício e bronquiectasias.....	23
1.4. Razão do estudo	24
2-HIPÓTESE DO ESTUDO.....	25
3- OBJETIVOS DO ESTUDO	27
3.1. Objetivo primário	28
3.2. Objetivos secundários	28
4- METODOLOGIA.....	29
4.1. Delineamento do estudo:	30
4.2. População.....	30
4.2.1. Critérios de inclusão.....	30
4.2.2. Critérios de exclusão	30
4.3. Aprovação e registro da pesquisa	30
4.4. Dinâmica do estudo.....	31
4.5. Avaliações	31
4.5.1. Variáveis clínicas	31
4.5.2. Espirometria forçada e lenta	32
4.5.3. Pletismografia de corpo inteiro.....	32
4.5.4. TCPE máximo incremental, por meio de cicloergômetro	32
4.5.5. Oscilometria forçada.....	33
4.6. Análise estatística	37
5- RESULTADOS	40
6- DISCUSSÃO	55
7- CONCLUSÕES.....	64
8- REFERÊNCIAS	66

LISTA DE SIGLAS

AE: Aprisionamento aéreo
ASC: Área sob a curva
CAPPesq: Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CI: Capacidade inspiratória
CPT: Capacidade pulmonar total
CRF: Capacidade residual funcional
CVF: Capacidade vital forçada
CVL: Capacidade vital lenta
DL_{CO} = Difusão pulmonar de monóxido de carbono
DTC= Doença do tecido conjuntivo
FC: Frequência cardíaca
FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da curva de CVF
F_{res} = Frequência de ressonância
FR: Frequência respiratória
HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD: Hiperinsuflação dinâmica
IC: Intervalo de confiança
IMC: Índice de massa corpórea
MMII: Membros inferiores
OF: Oscilometria forçada
P_{EF_{CO2}} = Pressão expiratória final de CO₂
RER: Quociente respiratório
R_{va}: Resistência das vias aéreas
R₅ = Resistência das vias aéreas a 5Hz
R₂₀ = Resistência das vias aéreas a 20Hz
SpO₂: Saturação periférica de oxigênio
TCAR: Tomografia computadorizada
T_E: Tempo expiratório

TECP: Teste de esforço cardiopulmonar
TGV: Volume de gás torácico
 T_I : Tempo inspiratório
 T_{TOT} : Tempo total do ciclo respiratório
 V_{CO_2} : Produção de gás carbônico
 V_E : Ventilação-minuto
 V_E/V_{CO_2} : Equivalente ventilatório para V_{CO_2}
 V_E/V_{VM} : Reserva ventilatória
 VEF_1 : Volume expiratório forçado no primeiro segundo
 VO_2 máx: Consumo máximo de oxigênio
 VO_2/FC : Pulso de oxigênio
VPFE: Volume pulmonar ao final da expiração
VR: Volume residual
VRE: Volume de reserva expiratório
VRI: Volume de reserva inspiratório
 V_T : Volume corrente
VVM: Ventilação voluntária máxima
 X_5 = Resistência pulmonar a 5Hz
 Z_5 = Impedância respiratória a 5Hz

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%: porcentagem
%máx pred: porcentagem do máximo predito
%pred: porcentagem do predito
±: mais ou menos
<: menor
>: maior
bpm: batimentos por minuto
Hz: Hertz
kg: quilograma
kg/m²: quilo por metro quadrado
L: litros
L/min: litros por minuto
m: metros
mcg: microgramas
min: minuto
mL: mililitros
mL/kg/min: mililitros por quilo, por minuto
mL/min: mililitros por minuto
resp: respirações
Res vent: reserva ventilatória
W: *watts*
Δ: variação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos e características gerais dos pacientes com bronquiectasias (n=114)

Tabela 2: Dados demográficos e características gerais dos grupos de pacientes pouco e muito sintomáticos

Tabela 3: Padrão funcional em pacientes com bronquiectasias por meio da análise de espirometria e medida de volumes pulmonares

Tabela 4: Correlação entre parâmetros funcionais e escore tomográfico Reiff

Tabela 5: Características da população e comparação entre os grupos (presença *versus* ausência de HD)

Tabela 6: Comparação do teste de esforço cardiopulmonar incremental no cicloergômetro (dados do pico do exercício) entre os grupos (HD x não HD)

Tabela 7: Comparação entre os grupos ($\dot{V}O_2$ pico normal e reduzido)

Tabela 8: Comparação do TECP (dados do pico do exercício) entre os grupos de pacientes com bronquiectasias ($\dot{V}O_2$ pico normal e reduzido)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Medida de CI durante o TECP

Figura 2: Escore FACED

Figura 3: Escore E-FACED

Figura 4: Escore *Bronchiectasis Severity Index* (BSI)

Figura 5: Motivos para exclusão dos 94 pacientes

Figura 6: Pacientes avaliados no estudo

Figura 7: Acurácia de parâmetros funcionais e escore tomográfico como preditores de dispneia

Figura 8: Novas informações fornecidas pela medida de volumes pulmonares em relação aos padrões funcionais classificados pela espirometria simples

Figura 9: Correlações de variação da CI ($\Delta CI\%$) pelo coeficiente de correlação de Pearson (r). A = VEF_1 %predito; B= VR/CPT; C = R_5-R_{20} ; D = $V'O_2$ (ml/kg/min)

RESUMO

Maiorano-de Nucci MCN. *Hiperinsuflação dinâmica e intolerância ao exercício em bronquiectasias: correlação clínica, radiológica e funcional* [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019.

INTRODUÇÃO: A HD é um dos mecanismos responsáveis pela dispneia e redução da tolerância ao exercício em pacientes com condições que levam à limitação ao fluxo expiratório, como a asma e a DPOC. Os estudos realizados em pacientes com diagnóstico de DPOC demonstraram redução progressiva da capacidade inspiratória durante teste de esforço. Pacientes asmáticos, mesmo com espirometria normal, quadro clínico estável e sem asma induzida por exercício, podem apresentar limitação ao fluxo expiratório e HD durante esforço, justificando a presença de dispneia e menor capacidade para a realização de exercícios. A limitação ao exercício é um achado frequente em pacientes com bronquiectasias não fibrose cística e a HD pode ser um dos mecanismos envolvidos. A prevalência de HD em bronquiectasias é desconhecida, assim como fatores associados à sua ocorrência. Os principais objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de HD e a redução de capacidade aeróbica, investigar fatores associados à sua ocorrência em bronquiectasias e analisar mecanismos responsáveis pela redução da tolerância ao exercício nessa população. **METODOLOGIA:** Cento e quatorze pacientes com diagnóstico de bronquiectasias realizaram TECP, prova de função pulmonar completa, OF e TCAR. Foram avaliados CI durante o exercício e a capacidade aeróbica, além das associações entre redução de capacidade aeróbica e variação da CI durante o exercício com dados clínicos, funcionais e tomográficos, considerando a gravidade medida por diferentes escores prognósticos (FACED, E-FACED e BSI). **RESULTADOS:** Em uma população com idade média de 43 ± 15 anos, VEF_1 médio 48.7 ± 19.8 (% pred), foi encontrada uma prevalência de HD de 68,4%. Avaliado pela OF, o grupo de pacientes com HD tem pior função pulmonar, maior grau de AE e acometimento de pequenas vias aéreas. Há redução da capacidade aeróbica em parcela significativa dessa população, 78% com $V'O_2 < 84\%$ pred, sendo que esses são mais jovens e apresentam pior função pulmonar, e a DL_{CO} é um marcador

independente de redução do $\dot{V}O_2$ pico. Pacientes com redução do $\dot{V}O_2$ pico apresentam redução de V_E e V_T , menores valores de CI no repouso e no esforço e pior pontuação em todos os escores de gravidade. Não houve associação entre presença de HD e redução da capacidade aeróbica e a extensão do acometimento radiológico não se associou com presença de HD ou pior capacidade aeróbica. **CONCLUSÕES:** A prevalência de HD durante o TECP, em pacientes com bronquiectasias, é elevada e se associa com pior função pulmonar e maior gravidade, indicando VEF_1 como principal fator associado a essa condição. Por ser uma condição complexa, a combinação de testes de função pulmonar, imagem e teste de exercício deve ser utilizada. A redução da tolerância ao exercício também é frequente nessa população, sendo importante testar intervenções terapêuticas voltadas para pacientes com HD e redução da capacidade aeróbica.

Descritores: bronquiectasia; testes de função respiratória; tomografia computadorizada por raios X; teste de esforço

SUMMARY

Maiorano-de Nucci MCN. *Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in bronchiectasis: clinical, radiological and functional correlation* [thesis]. Sao Paulo, University of Sao Paulo Medical School, 2019.

BACKGROUND: Dynamic hyperinflation (DH) is one of the mechanisms responsible for dyspnea and reduction of exercise tolerance in patients with conditions that limit expiratory flow, such as asthma and COPD. The studies performed in patients diagnosed with COPD demonstrated progressive reduction of inspiratory capacity (IC) during exercise test. Asthmatic patients, even with normal spirometry, stable clinical status and without exercise-induced asthma, may present limitation of expiratory flow and DH during exercise, justifying the presence of dyspnea and less ability to perform exercises. Exercise limitation is a frequent finding in patients with non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and DH may be one of the mechanisms involved. The prevalence of DH in bronchiectasis is unknown, as well as factors associated with its occurrence. The main objectives of this study were to evaluate the prevalence of DH and aerobic capacity reduction, to investigate factors associated to its occurrence in bronchiectasis and to analyze mechanisms responsible for the exercise tolerance reduction in this population. **METHODS:** One hundred and fourteen patients with a diagnosis of Bronchiectasis performed cardiopulmonary exercise test (CPET), lung function tests including spirometry, pletismography and impulse oscillometry. High resolution chest computed tomography (HRCT), IC measurements during exercise and aerobic capacity was also performed. Associations between aerobic capacity reduction and IC variation during exercise with clinical, functional and tomographic data, considering the severity measured by different prognostic scores (FACED, E-FACED and BSI) were analyzed. **RESULTS:** A prevalence of DH of 68.4% was found in a population with a mean age of 43 ± 15 years, mean FEV_1 48.7 ± 19.8 (predicted%). The group of patients who presented DH had worse pulmonary function, a greater degree of air trapping and small airway involvement evaluated by impulse oscillometry. There is a reduction in aerobic capacity in a significant portion of this population, 78% with $\dot{V}O_2 < 84\%$ pred.

These patients are younger and have a worse lung function, with DL_{co} being an independent marker of V'O₂ peak reduction. Patients with V'O₂ peak reduction present reduced V_E and V_T, lower IC values at rest and effort, and worse scores on all severity scores. There was no association between DH and reduction of aerobic capacity, and the extent of radiological involvement was not associated with DH or worse aerobic capacity. CONCLUSIONS: The prevalence of DH during CPET in patients with bronchiectasis is high and is associated with worse lung function and greater severity. FEV₁ is the main factor associated with this condition. Because it is a complex condition, the combination of lung function tests, imaging, and exercise test should be used in the management of these patients. The reduction of exercise tolerance is also frequent in this population, and it is important to test therapeutic interventions in patients with DH and aerobic capacity reduction.

Keywords: Bronchiectasis; pulmonary function tests; tomography, X-ray computed; exercise test

1- INTRODUÇÃO

1.1.Bronquiectasias

1.1.1 Considerações iniciais

Bronquiectasias caracterizam-se por dilatação anormal e irreversível das vias aéreas e podem ser causadas por ampla variedade de doenças, incluindo as congênitas, obstrução mecânica dos brônquios, infecções respiratórias e imunodeficiências (1)(2)(3).

Trata-se de condição crônica, com gravidade variável. Embora alguns pacientes permaneçam estáveis por anos, a história natural da doença é a deterioração progressiva da função pulmonar, insuficiência respiratória crônica, hipertensão pulmonar e falência de ventrículo direito (1)(2)(4).

A bronquiectasia é consequência de injúria e remodelamento com destruição de componentes estruturais da parede brônquica causada por inflamação e infecção crônica ou recorrente (3)(5). O modelo mais conhecido de desenvolvimento de bronquiectasias é a hipótese do viciado de Cole. Um insulto ambiental associado a uma predisposição genética prejudica o transporte mucociliar, resultando em persistência de microorganismos na árvore brônquica. A infecção causa inflamação, com consequente dano tecidual, prejudicando, ainda mais, a motilidade ciliar. Isto provoca mais infecção, inflamação e dano pulmonar (6)(7). O paciente portador de bronquiectasias apresenta tosse, expectoração crônica, hemoptise e dispneia progressiva. O curso clínico é marcado por exacerbações infecciosas recorrentes e, com o passar do tempo, o paciente desenvolve obstrução progressiva das vias aéreas com perda funcional (3).

1.1.2. Histórico

A primeira descrição da doença foi realizada por Laennec, em 1819, no tratado “De l'auscultation médiate ou Traité du diagnostic des maladies des poudrons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration”, um marco da Pneumologia. A entidade é descrita como lesão orgânica caracterizada por dilatação brônquica. Sete anos depois, na segunda edição do livro, Laennec detalhou a doença, incluindo correlações clínico-patológicas. O termo bronquiectasia foi introduzido somente em 1846, em um livro de Hasse sobre doenças dos órgãos da circulação e respiração, e o primeiro relato de lobectomia no tratamento de bronquiectasias foi feito por Heidehaim, em 1901. Maiores avanços vieram somente na década de 1920, pela

introdução da broncografia, permitindo um exame minucioso da extensão do acometimento pulmonar e o planejamento dos tratamentos cirúrgico e clínico. Há mais de 50 anos, Reid descreveu e classificou as bronquiectasias baseando-se na comparação entre achados histológicos e broncográficos. (8)(9)(10)

Nos anos seguintes, houve avanços no estudo das bronquiectasias e progressos, a partir do surgimento de vacinas contra doenças virais potenciais causadoras de bronquiectasias, de antibioticoterapia para o tratamento da tuberculose e outras infecções bacterianas, causando declínio na incidência das bronquiectasias e diminuição do interesse pelo tema na comunidade científica, ao imaginar que as bronquiectasias seriam extintas. A entidade ficou esquecida por muitos anos até que, na década de 1980, Cole descreveu mecanismos fisiopatológicos implicados no desenvolvimento das bronquiectasias. Por sua teoria, um insulto ambiental associado a uma predisposição genética prejudicariam o transporte mucociliar, gerando persistência de microorganismos na árvore brônquica. A infecção causaria inflamação, resultando em dano tecidual, prejudicando sobremaneira a motilidade ciliar, o que provocaria mais infecção, inflamação e dano pulmonar. (11)

Uma mudança na situação epidemiológica motivou o interesse pelas bronquiectasias devido ao surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida e o advento de imunossupressão e transplantes (com consequente doença do enxerto *versus* hospedeiro pós-transplante de órgãos sólidos ou células hematopoiéticas), resultando em bronquiolite e bronquiectasias. Além disso, foram reconhecidas outras etiologias para as bronquiectasias, tais como micobactérias não tuberculosas, discinesia ciliar, outras imunodeficiências e associação com patologias comuns como a DPOC. Apesar da nova situação epidemiológica, havia menor número de estudos sobre bronquiectasias, sobretudo em relação a tratamento, e em comparação a outras doenças respiratórias, como fibrose cística (FC), para a qual houve avanços significativos, apesar de prevalência inferior à de bronquiectasias não FC. A maioria dos estudos da década de 1990 apresenta nível de evidência insuficiente e, na prática clínica, continua frequente a extrapolação de tratamentos de outras patologias respiratórias como DPOC e FC para as bronquiectasias não FC. As bronquiectasias deixaram de ser enfermidades órfãs do ponto de vista epidemiológico, permanecendo órfãs em interesse comercial e investigação terapêutica. Tornou-se necessário pesquisar medicamentos utilizados na prática clínica, nesses pacientes, sem evidências contundentes. (12)(9)

Na última década houve mudanças nesse panorama. Além do aumento do diagnóstico com maior disponibilidade e avanços tecnológicos no campo da imagem, alguns grupos de pesquisadores e sociedades científicas interessaram-se mais pelo assunto, investindo em ensino e pesquisa. (13)

Em 2008, a Sociedade Espanhola de Pneumologia publicou a primeira diretriz sobre diagnóstico e tratamento de bronquiectasia. Posteriormente, a *British Thoracic Society* publicou o primeiro *guideline* britânico de bronquiectasias; a Sociedade Respiratória Europeia também publicou seu *guideline* e criou um registro europeu; nos EUA, em 2008, foi criado um registro de pesquisas em bronquiectasias. Finalmente, nos últimos anos, o interesse por bronquiectasias e o número de publicações tem aumentado, inclusive, na Ásia e na América Latina.(14)(15)(16)(17)

1.1.3. Função pulmonar

Com relação à função pulmonar nesse grupo de pacientes, encontramos as mais diversas alterações. Em estudo realizado com 304 portadores de bronquiectasias, a espirometria foi realizada em 274 pacientes, cuja maioria (46,7%) mostrou distúrbio ventilatório obstrutivo, uma pequena porcentagem (8%) apresentou distúrbio restritivo e outra parcela dos pacientes (23,7%), distúrbio misto. O restante (21,5%) exibiu espirometria normal (18). Um estudo brasileiro publicado em 2014 sobre o impacto de diferentes etiologias de bronquiectasias na função pulmonar revelou que esta era normal em 28,6%; 48,2% apresentavam distúrbio obstrutivo (sendo a média de VEF1 em % predito de 62,1, da CPT de 93,7 e do VR de 131,6); 7,1% apresentaram restritivo e 16,1% evidenciaram padrão misto. (19) Em 2007 foi publicado um estudo realizado com 81 pacientes com diagnóstico de bronquiectasias não FC, o qual referiu que a dispneia se relaciona à hiperinsuflação de maneira mais importante do que a parâmetros de obstrução ao fluxo aéreo, fatores que são estatística e clinicamente independentes. (20) Percebe-se que grande parte dos pacientes apresenta distúrbio ventilatório obstrutivo, e dados fornecidos pela medida de volumes pulmonares podem trazer informações clínicas relevantes. Estudos prévios em pacientes com doenças que levam à obstrução ao fluxo aéreo evidenciam a presença de hiperinsuflação durante o exercício.

1.2. Hiperinsuflação dinâmica

Em 1998, O'Donnell avaliou sintomas e hiperinsuflação durante o exercício em pacientes com diagnóstico de DPOC e evidenciou redução da capacidade inspiratória e melhora da dispneia (sem alteração na ventilação) pelo uso de broncodilatador. Posteriormente, diversos estudos avaliaram HD em portadores de DPOC, demonstrando que a redução progressiva da CI durante teste de esforço máximo ou com carga constante, na esteira ou no cicloergômetro, ou por meio de medidas realizadas antes e após teste de caminhada de seis minutos, evidenciou boa correlação ao grau de dispneia (inclusive pela escala de Borg) e com menor tolerância ao esforço (21)(22)(23)(24). Em 2001, O'Donnell referiu que, em pacientes com DPOC, a prevalência de HD é elevada, em torno de 80% nos pacientes com VEF₁ médio de 37%, concluindo que a HD causa incapacidade de aumento do V_T durante o exercício e contribui de maneira importante para reduzir a tolerância à atividade física nesses pacientes (25).

Desde então, a HD foi relatada em outras doenças. Pacientes asmáticos, mesmo com espirometria normal, quadro clínico estável e sem asma induzida por exercício podem apresentar limitação ao fluxo expiratório e HD durante esforço, justificando a presença de dispneia e menor capacidade para realizar atividades físicas (26). Em 2017, outro estudo mostrou que a HD é condição comum em obesas asmáticas, essas pacientes se mostraram menos aptas para realizar atividades de vida diária comparadas a obesas não asmáticas. (27) Trabalho publicado em 2013 observou que a prevalência de HD também é elevada em pacientes com diagnóstico de fibrose cística, presente em 63 dos 109 pacientes estudados, indicando associação da HD com redução de função pulmonar, redução da tolerância ao exercício e maior dispneia durante o esforço. (28) Em pacientes com diagnóstico de linfangioleiomiomatose, a HD se mostrou frequente, mesmo em pacientes com alterações espirométricas leves. (29)

A HD caracteriza-se por aprisionamento aéreo progressivo, provocando aumento do VPFE (equivalente à capacidade residual funcional dinâmica) associada à diminuição da CI, em situações em que há aumento da ventilação, como no exercício (30)(31)(32). A HD é um dos mecanismos responsáveis pela dispneia e redução da tolerância ao exercício em pacientes com condições que causam limitação ao fluxo expiratório, como asma e DPOC (31)(32)(26)(33). Uma vez que a

CPT não varia ou tem pequena variação não significativa durante o exercício ou após broncodilatação, a redução da CI reflete elevação do VPFE (34)(35)(36)(25). Nos indivíduos com limitação ao fluxo expiratório, a elevação adicional do V_T ao esforço permanece limitada, pois os volumes pulmonares operantes estão progressivamente mais próximos da CPT, numa região superior da curva pressão volume, onde a complacência pulmonar é menor. Em seguida, ocorre redução do VRI e, quando esse volume se aproxima de 500 ml (VRI crítico), a dispneia aumenta de forma considerável, sendo referida como dificuldade inspiratória (30)(32)(33)(37). O aumento do volume-minuto passa a ser determinado por elevação da FR, o que agrava a situação em função da redução do T_E , com menor tempo disponível para eliminar o volume de ar inalado antes, aprisionando ar progressivamente, com agravo da hiperinsuflação pulmonar, em ciclo vicioso (30)(31)(33)(25). Ademais, este mecanismo promove aumento da sobrecarga elástica sobre a musculatura inspiratória, por encurtamento das fibras, reduz sua capacidade de gerar força, determina aumento do trabalho respiratório, do consumo de oxigênio e do risco de fadiga muscular, além de efeitos hemodinâmicos adversos (30)(33)(21)(25). A dispneia, nessa situação, ocorre por dissociação neuromecânica, ou seja, o *drive* respiratório está aumentado, mas a musculatura inspiratória apresenta redução em sua capacidade de produzir ventilação efetiva (13). A opção mais utilizada para avaliar HD é a medida seriada da CI durante manobras que promovem hiperventilação, como o teste de esforço incremental ou com carga constante no cicloergômetro ou na esteira, teste de caminhada de seis minutos e elevação da FR sincronizada com metrônomo (22) (23) (24) (25) (38) (39) (40) (41)(42).

Figura 1: Medida de capacidade inspiratória durante o teste de esforço cardiopulmonar

1.3.Exercício e bronquiectasias

Embora a capacidade de atividade física esteja reduzida em muitos pacientes com bronquiectasias, há poucas informações sobre resposta ao exercício nessa população. Em 2009 foi publicado um estudo investigando a capacidade aeróbica e possíveis fatores limitantes em pacientes com bronquiectasias bilaterais. Aproximadamente 50% apresentaram redução dessa capacidade, observada naqueles que tinham limitação ao fluxo expiratório e valores reduzidos de VEF₁. Limitação ventilatória, dessaturação e prejuízo no transporte ou utilização do oxigênio parecem ser os principais fatores envolvidos na limitação ao exercício. No entanto, a amostra era muito pequena (15 pacientes) e não foi realizada a avaliação de HD (43).

1.4.Razão do estudo

Redução da capacidade de exercício é queixa importante de pacientes com bronquiectasias. Considerando que uma parcela considerável dos doentes apresenta comprometimento funcional de limitação ao fluxo aéreo, a nossa hipótese era que HD fosse um componente importante de perda de capacidade de esforço nesses pacientes. Até a elaboração deste trabalho não havia qualquer publicação avaliando a HD em pacientes com diagnóstico de bronquiectasias não FC, apenas poucos e pequenos estudos analisaram os mecanismos de limitação no exercício, nessa população.

2-HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese do estudo foi que HD estaria presente nos pacientes portadores de bronquiectasias, provavelmente com elevada prevalência. A HD seria um possível mecanismo relacionado à redução da capacidade aeróbica nessa população.

Talvez existam fatores (variáveis clínicas, funcionais e tomográficas) associados à HD e à redução da capacidade aeróbica em portadores de bronquiectasias.

3- OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1. Objetivo primário

- Determinar a prevalência de HD em portadores de bronquiectasias não fibrose cística

3.2. Objetivos secundários

- Categorizar os pacientes em distúrbio ventilatório obstrutivo, restritivo, inespecífico e espirometria normal. Estabelecer correlações entre achados espirométricos e de medida de volumes pulmonares.

- Aferição de escores prognósticos em bronquiectasias (FACED, E-FACED e BSI).

- Comparar achados espirométricos com medidas de volumes pulmonares.

- Correlacionar dados funcionais a número de lobos pulmonares acometidos.

- Determinar se dados de função pulmonar e número de lobos pulmonares acometidos (avaliados por TCAR) predizem dispneia.

- Determinar diferenças entre o grupo pouco sintomático (MRC 0-1) e o muito sintomático ($MRC \geq 2$) em relação a dados clínicos, funcionais, tomográficos e escores prognósticos.

- Determinar a capacidade aeróbia em uma população de portadores de bronquiectasia

- Determinar preditores de HD levando em consideração dados clínicos, espirométricos, medida de volumes pulmonares, OF e TCAR.

- Determinar preditores de limitação aeróbica levando em consideração dados clínicos, espirometrias, medida de volumes pulmonares, OF e TCAR.

- Determinar mecanismos responsáveis pela limitação da tolerância ao esforço nessa população.

4- METODOLOGIA

4.1. Delineamento do estudo:

Estudo transversal, unicêntrico.

4.2. População

4.2.1. Critérios de inclusão

- Pacientes acima de 18 anos acompanhados no ambulatório de bronquiectasias da Disciplina de Pneumologia do HC-FMUSP
- Diagnóstico de bronquiectasias confirmado por TCAR.

4.2.2. Critérios de exclusão

- Diagnóstico de fibrose cística
- Diagnóstico de asma
- Diagnóstico de DPOC
- Gestação
- Incapacidade de realizar a prova de função pulmonar
- Tratamento recente (< 30 dias) de exacerbação infecciosa com uso de corticoide oral ou antibiótico
- Contraindicação a testes de exercício.
- Limitação ao exercício, não relacionada à doença pulmonar (problemas ortopédicos ou cardiovasculares).
- Antecedente de ressecção pulmonar
- Tabagismo atual ou carga tabágica prévia superior a dez anos/maço.
- Pacientes em uso de oxigenioterapia domiciliar prolongada.
- Aspergilose broncopulmonar alérgica.
- Micobacteriose em atividade.

4.3. Aprovação e registro da pesquisa

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (número do protocolo: 1.213.439). Os pacientes foram previamente informados sobre os objetivos do projeto e os procedimentos a serem realizados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 1**) e, a seguir, foram incluídos no estudo.

4.4. Dinâmica do estudo

A seleção dos pacientes e a aplicação do questionário de inclusão foram realizadas durante o atendimento no ambulatório de bronquiectasias (Pneumologia – HCFMUSP). Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram informados sobre o projeto e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi oferecido para apreciação.

Os pacientes que concordaram e assinaram o TCLE responderam a um questionário que contém nome, idade, sexo, raça, tempo de início dos sintomas respiratórios, tempo do diagnóstico, grau de dispneia, medicações em uso, prática de atividade física, comorbidades e número de exacerbações nos 12 meses anteriores.

Foram levantados alguns dados de prontuário: presença de colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* e etiologia das bronquiectasias. Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo e não apresentaram critérios de exclusão realizaram medida de peso e altura, espirometria, pletismografia, medida de difusão de monóxido de carbono, oscilometria forçada, tomografia computadorizada de tórax e teste de esforço cardiopulmonar com medida de capacidade inspiratória.

Os pacientes compareceram ao Instituto do Coração do HC-FMUSP para a realização das avaliações durante uma manhã.

As seguintes recomendações foram seguidas:

- Suspende broncodilatadores de curta duração (beta-agonistas e anticolinérgicos) seis horas antes das avaliações.
- Suspende broncodilatadores de longa duração (beta-agonistas e anticolinérgicos) e xantinas 48 horas antes das avaliações.
- Evitar álcool e atividade física intensa no dia dos exames.

4.5. Avaliações

4.5.1. Variáveis clínicas

- Dados demográficos e antropométricos: idade, sexo, raça, peso, altura e IMC.
- Dados clínicos: tempo do início dos sintomas até a inclusão no estudo, tempo do diagnóstico até a inclusão no estudo, etiologia, dispneia (classificação pelo *Modified Medical Research Council - mMRC*), Colonização por *P.aeruginosa*.

4.5.2. Espirometria forçada e lenta

Todos os pacientes realizaram espirometria forçada e lenta (no aparelho *Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC.*, 2005, St Paul, MN, USA) para avaliação das seguintes variáveis, em valores absolutos e relativos: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, FEF 25-75%, CVL, CI e VVM. Foram realizadas, pelo menos, três manobras expiratórias forçadas e três manobras lentas, aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (44). Os valores de referência utilizados para a espirometria foram aqueles estabelecidos por Pereira e colaboradores (45)(46).

4.5.3. Pletismografia de corpo inteiro

Após a espirometria, foi realizada a pletismografia de corpo inteiro (no aparelho *Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC.*, 2005, St Paul, MN, USA), para obtenção do TGV, medida aproximada da CRF, do VRE, do VR, da CPT, da relação VR/CPT, em valores absolutos e relativos. Os valores de referência utilizados foram aqueles estabelecidos por Neder e colaboradores (47).

4.5.4. TCPE máximo incremental, por meio de cicloergômetro

Foi realizada a avaliação clínica por meio de ausculta cardíaca e pulmonar, medida da pressão arterial e da saturação periférica de oxigênio (oxímetro NONIN Onyx, Model 9500 – Nonin Medical, INC., Plymouth, MN, USA) e eletrocardiograma. A seguir, todos os pacientes realizaram teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental, do tipo rampa, por meio de cicloergômetro (modelo *Lode Corival – Lode B.V. Medical Technology*, Groningen, The Netherlands), mantendo-se frequência de 50 a 60 rotações por minuto, até o limite de tolerância. A taxa de incremento a cada minuto foi selecionada de acordo com a aptidão física e com o grau de limitação ao fluxo aéreo do paciente. Os testes tiveram duração de 8 min a 12 minutos, de acordo com avaliação clínica e atividade física regular realizada pelos pacientes. Antes do início do esforço, os indivíduos permaneciam por dois minutos sem pedalar e, após o teste, eles foram mantidos em observação por dois minutos, período correspondente à fase de recuperação. O sistema utilizado foi o CardiO₂ (CPX *MedGraphics*

Corporation – MGC – St Paul, MN, USA, 2005), composto por um módulo analisador de gases (*Module GAS CE*) acoplado a um módulo de fluxo (*Flow Module CE*) e por um microcomputador que capta os sinais provenientes do cicloergômetro. Acoplado ao sistema, há um eletrocardiograma de 12 derivações (*Cardio Perfect PC-Based 12 Lead ECG, Welch Allyn, INC., Skaneateles Falls, NY, USA*). Além disso, na fase pré-exercício, durante o teste e na de recuperação foram monitorizadas as seguintes variáveis respiratórias, metabólicas e cardiovasculares: trabalho (*watts*), VO_2 máx (consumo máximo de oxigênio), VCO_2 (produção de gás carbônico), RER (quociente respiratório), V_E (ventilação-minuto), V_T (volume-corrente), reserva ventilatória (V_E/V_{VM}), FR (frequência respiratória), T_E (tempo expiratório), T_I (tempo inspiratório), T_{TOT} (tempo total do ciclo respiratório), FC (frequência cardíaca) e reserva cronotrópica (FC atingida em relação à FC máxima prevista para a idade) e pulso de oxigênio (VO_2/FC). Os valores de referência utilizados foram aqueles propostos por Neder e colaboradores, baseados em amostra randomizada da população brasileira adulta e sedentária (48). Tanto a saturação periférica de oxigênio (SpO_2), no oxímetro descrito, quanto a pressão arterial e o eletrocardiograma realizados pelo aparelho de 12 derivações descrito foram monitorizados continuamente. Para avaliação da presença de hiperinsuflação pulmonar dinâmica foi utilizado o módulo ExFVL™ (*Exercise flow/volume loops - MedGraphics Corporation – MGC – St Paul, MN, USA, 2005*), que estava acoplado ao sistema CardíO₂. Foram medidos CI, volume pulmonar ao final da expiração (obtido indiretamente pela diferença da CPT pela CI, partindo do princípio que a CPT não varia por esforço) e volume corrente no repouso, a cada dois minutos e ao final dos testes (34)(36). Foram realizadas duas manobras reproduzíveis em cada momento (diferença menor que 150 ml). Foram avaliados desconforto nos membros inferiores e intensidade da dispneia antes do teste, a cada dois minutos e ao final do mesmo, a partir da escala de Borg modificada (49). Considerou-se ocorrência de HD durante o exercício caso houvesse queda superior a 10% da CI, quando comparada à medida inicial em repouso (29).

4.5.5. Oscilometria forçada

A técnica da OF tem como objetivo medir as propriedades mecânicas dos pulmões e do tórax. O objetivo nesse estudo é uma avaliação mais específica da resistência das pequenas vias aéreas. A OF é estritamente não invasiva e requer,

apenas, a cooperação passiva do paciente. Essa técnica utiliza um gerador sonoro externo, o qual produz e superpõe as oscilações de fluxo à respiração espontânea para analisar a resposta pressórica resultante. Os transdutores para medir fluxo e pressão ao nível da boca são conectados a um pneumotacógrafo e registram os respectivos sinais de pressão total e fluxo total, sendo compostos de uma parte relativa à respiração espontânea e outra, ao sinal superposto. Para a realização do exame, o paciente é colocado sentado, com o pescoço em leve extensão. O nariz é ocluído com um grampo apropriado. O bocal do pneumotacógrafo é colocado entre os lábios, evitando escape de ar pelos cantos da boca. O paciente respira normalmente, em volume de ar corrente, por 30 segundos. Durante esse período, o gerador sonoro emite sons em uma frequência que varia entre 5Hz e 35Hz, os quais se superpõem aos sons da respiração normal (entre 0,2Hz e 2Hz). Os resultados são registrados sob a forma de espectro de impedância, isto é, uma resistência respiratória complexa sobre uma escala de frequências (50). Pelo menos três medidas reproduzíveis sem artefatos (retenção da respiração, fechamento da glote, tosse ou deglutição) foram avaliadas. As três manobras com variação inferior a 10% foram consideradas aceitáveis e o melhor valor foi aprovado para a análise. Os seguintes parâmetros foram registrados: impedância respiratória a 5Hz (Z_5), resistência das vias aéreas a 5Hz (R_5) e a 20Hz (R_{20}), reatância pulmonar a 5Hz (X_5), frequência de ressonância (F_{res}). Caracterizou-se acometimento das vias aéreas periféricas pelo aumento da resistência total, sendo mais elevado R_5 do que R_{20} e F_{res} elevada. (51)(52) O aparelho utilizado para as avaliações é o IOS *spirometry*, Care Fusion, San Diego – CA/EUA).

4.5.6. Tomografia computadorizada de tórax

Os pacientes realizaram TCAR, sem injeção de contraste intravenoso. As imagens foram obtidas por tomógrafo *multislice* com 160 detectores (*Aquilion Prime™* - *Toshiba™ Medical Systems Corporation*, Otawara, Japan) e analisadas por radiologista especializado. Foi aplicado o escore de Reiff (53), tanto para avaliar a extensão radiológica do acometimento pulmonar, como para utilizar essa informação no cálculo de escores prognósticos.

4.5.7. Escores prognósticos

Foram aplicados os escores FACED, um instrumento multidimensional validado que classifica a gravidade das bronquiectasias, analisando VEF₁ (% pred), idade, presença de colonização por *P. aeruginosa*, extensão radiológica da doença (número de lobos acometidos) e quantificação de dispneia pelo mMRC. Os pontos de cada critério foram somados, obtendo um valor numérico (de 0 a 7) ou a classificação leve, moderado e grave (54).

Variáveis	Valores	Pontuação
VEF ₁ (% pred)	≥50	0
	<50	2
Idade (anos)	<70	0
	≥70	2
Colonização crônica por <i>P. aeruginosa</i>	Não	0
	Sim	1
Extensão radiológica (nº de lobos afetados)	1-2	0
	>2	1
Dispneia (mMRC)	0-2	0
	3-4	1

Figura 2: Escore FACED

O E-FACED, escore que acrescenta a frequência de exacerbações (obtendo-se um valor numérico de 0 a 9)(55) também foi calculado.

Variável	Valores	Pontuação
Exacerbação grave no último ano (≥ 1)	Não	0
	Sim	2
VEF₁ (%pred)	$\geq 50\%$	0
	$< 50\%$	2
Idade (anos)	< 70	0
	≥ 70	2
Colonização crônica por <i>P. aeruginosa</i>	Sim	1
	Não	0
Extensão radiológica (nº de lobos afetados)	1-2	0
	> 2	1
Dispneia (mMRC)	0-II	0
	III-IV	1

Figura 3: Escore E-FACED

Foi aplicado, por fim, o escore *Bronchiectasis Severity Index* (BSI), para isso utilizamos os critérios idade, IMC, VEF₁, admissões hospitalares nos últimos dois anos, frequência de exacerbações no último ano, MRC, colonização e extensão do acometimento radiológico. Também foi calculado o número de pontos obtidos (0 a 25) e os pacientes foram classificados em leve, moderado e grave (56).

Variáveis	Valores	Pontuação
Idade (anos)	<50	0
	50-69	2
	70-79	4
	≥80	6
IMC (kg/m ²)	≥18,5	0
	<18,5	2
VEF1 (% pred)	>80	0
	50-80	1
	30-49	2
	<30	3
Admissão hospitalar nos últimos dois anos	Não	0
	Sim	5
Exacerbação no último ano	0-2	0
	≥3	2
MRC	1-3	0
	4	2
	5	3
Colonização por <i>P. aeruginosa</i>	Não	0
	Sim	3
Colonização por outros microorganismos	Não	0
	Sim	1
Extensão radiológica ≥3 lobos envolvidos ou bronquiectasias císticas	Não	0
	Sim	1

Figura 4: Escore BSI

4.6. Análise estatística

Considerando uma estimativa de prevalência realizada em um levantamento na população acessível, para uma sensibilidade de 95% e especificidade de 70% do método e população acessível de 366 indivíduos, foi calculado que uma amostra de 113 indivíduos seria necessária para uma margem de erro de 10% e 0,05 de significância.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a intensidade dos sintomas, em pouco sintomático (mMRC 0 ou 1) e muito sintomático (mMRC $\geq$ 2). Para a classificação dos distúrbios espirométricos foram adotados os seguintes critérios: distúrbio ventilatório obstrutivo ($VEF_1/CVF < 0,7$ e $VEF_1 < 80\%$ do predito) e inespecífico ($VEF_1/CVF > 0,7$, VEF_1 e $CVF < 80\%$ do predito). Em relação à avaliação de volumes pulmonares, valores de $VR/CPT > 40$ e $CPT > 120\%$ do predito foram classificados como AE e hiperinsuflação, respectivamente. Valores de $CPT < 80\%$ foram classificados como distúrbio restritivo.

Foram comparadas características clínicas, funcionais e radiológicas entre dois grupos de pacientes, aqueles com MRC 0-1 (classificados como pouco sintomáticos) e aqueles com $MRC \geq 2$ (classificados como muito sintomáticos). Foram utilizados teste T para as variáveis de distribuição normal, teste de Qui-quadrado para comparação de proporções e teste de Mann-Whitney para variáveis de distribuição não normal. O coeficiente de correlação de Spearman (r) foi calculado para avaliar a relação entre as variáveis funcionais e o escore tomográfico (Reiff). A análise pelas curvas ROC foi realizada para avaliar a acurácia das variáveis funcionais e tomográficas em prever a gravidade dos sintomas dos pacientes com bronquiectasias (pouco *versus* muito sintomáticos). Diferença estatisticamente significativa foi considerada quando $p < 0,05$.

Os pacientes foram divididos novamente em dois grupos (presença ou ausência de HD), a partir da análise das medidas seriadas da CI durante teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental. Foi realizado o cálculo de prevalência de HD (queda $\geq 10\%$ na CI). Analisou-se a redução da capacidade aeróbica ($V'O_2$ máx $< 84\%$ do predito) e as variáveis foram comparadas tanto entre os grupos com ausência e presença de HD como entre grupos com capacidade aeróbica normal ou reduzida.

Para comparar as variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-Quadrado e para as variáveis quantitativas, o teste T-Student. Diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$, e o coeficiente de correlação de Pearson avaliou a associação entre as variáveis.

A curva ROC identificou o valor de VEF_1 e DL_{CO} (ambos em % predito) com a melhor acurácia para prever a ocorrência de HD e de redução de capacidade aeróbica, respectivamente.

Para avaliar as variáveis relacionadas à redução de capacidade aeróbica e presença de HD foi realizada a regressão logística com duas abordagens. Na primeira, foram inseridas no modelo inicial todas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,1$ na análise univariada. A segunda abordagem foi pelo método *Stepwise forward* para a seleção de variáveis. Os dados foram examinados pelo *software* SPSS, versões 20.0 e 22.0.

5- RESULTADOS

Foram avaliados 208 pacientes, dos quais 94 foram excluídos por não apresentarem critérios de elegibilidade do estudo (**Figura 5**), totalizando 114 pacientes, (**Figura 6**).

Oxigenioterapia domiciliar prolongada	38
Ressecção pulmonar	18
Tabagismo, carga tabágica > anos/maço	16
Limitação ao exercício não relacionada à doença pulmonar	9
Asma	6
Incapacidade de realizar prova de função pulmonar ou TECP	4
Micobacteriose em tratamento	1

Figura 5: Motivos para exclusão dos 94 pacientes

Figura 6: Pacientes avaliados no estudo

A **Tabela 1** mostra os dados de caracterização e clínicos da amostra estudada. A maior parte dos pacientes era do sexo feminino e de jovens com comprometimento funcional significativo, predominantemente por padrão obstrutivo (VEF₁ % predito com valores mínimo e máximo de 16,1 a 119,2; média 48,7±19,8). A etiologia idiopática foi prevalente, seguida de discinesia ciliar e pós-infecciosa. A média de tempo de início dos sintomas foi de 28±15 anos e o tempo médio de diagnóstico foi de 11±9 anos.

Tabela 1: Dados demográficos e características gerais dos pacientes com bronquiectasias. (n=114)

Variáveis	Total n=114
Sexo M, n (%)	47 (41)
Idade (anos) †	42,5 (30/55,3)
IMC (kg/m²) §	24,4±4,8
Tempo de diagnóstico (anos) †	11 (4/16,3)
Exacerbações †	1,01 (0/2)
Colonização n (%)	
<i>P. aeruginosa</i>	20 (17,5)
Outros	8 (7)
Não colonizado	86 (75,4)
Medicações em uso n (%)	
Macrolídeo	59 (51,8)
CI	24 (21,1)
Beta 2 longa	7 (6,1)
Antibiótico inalatório	4 (3,5)
Salina hipertônica	4 (3,5)
Etiologias n (%)	
Idiopático	39 (34,2)
Discinesia ciliar	21 (18,4)
Pós-infecciosa	19 (16,7)
Bronquiólite	14 (12,3)
DTC	6 (5,3)
Imunodeficiência	4 (3,5)
Outras	11 (9,6)
Função pulmonar	
VEF ₁ (% pred) §	48,7±19,8
CVF (% pred) §	70±17,2
VEF ₁ /CVF §	57±14,4
FEF ₂₅₋₇₅ (% pred) †	27 (11/36,1)
CPT (% pred) §	107±17,1
VR (% pred) §	201±58,0
VR/CPT §	53±10,3
DL _{CO} (% pred) §	70±26,5
Escore Reiff †	7 (7/11)
Escores prognósticos n (%)	
FACED	
Leve	43 (37,7)
Moderado	62 (54,4)
Grave	9 (7,9)
E-FACED	
Leve	52 (45,6)
Moderado	54 (47,4)
Grave	8 (7)
BSI n (%)	
Leve	50 (43,9)
Moderado	42 (36,8)
Grave	22 (19,3)

§Resultados expressos em média (± desvio padrão).

† Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil)

De maneira geral, os pacientes pouco e muito sintomáticos foram comparáveis quanto à idade, sexo, tempo de diagnóstico, etiologia e extensão do acometimento radiológico. Entretanto, os pacientes mais sintomáticos usam mais medicações respiratórias, apresentam maior número de exacerbações e pior função pulmonar, tanto na espirometria como na avaliação de volumes e difusão pulmonar (**Tabela 2**).

Tabela 2: Dados demográficos e características gerais dos grupos de pacientes pouco e muito sintomáticos. (n=114)

Variáveis	Total n=114	Pouco sintomático n=63	Muito sintomático n=51	p valor
Sexo M, n (%) *	47 (41)	29 (46)	18 (35)	0,247
Idade (anos) †	42,5 (30/55,3)	41 (27/53)	47 (34/57)	0,167
IMC (kg/m²) §	24,4±4,8	23,4±4,3	25,7±5,1	0,009
Tempo de diagnóstico (anos) †	11 (4/16,3)	8 (4/16)	7 (3/17)	0,526
Exacerbações †	1,01 (0/2)	0 (0/1)	1 (0/2)	0,005
Colonização n (%) *				
<i>P. aeruginosa</i>	20 (17,5)	9 (9/63)	11 (11/51)	
Outros	8 (7)	6 (75)	2 (25)	
Não colonizado	86 (75,4)	48 (56)	38 (44)	
Medicações em uso n (%) *				0,037
Macrolídeo	59 (51,8)	29 (49)	30 (51)	
CI	24 (21,1)	14 (58)	10 (42)	
Beta 2 longa	7 (6,1)	2 (29)	5 (71)	
Antibiótico inalatório	4 (3,5)	1 (25)	3 (75)	
Salina hipertônica	4 (3,5)	3 (75)	1 (25)	
Etiologias n (%) *				0,785
Idiopático	39 (34,2)	18 (46)	21 (54)	
Discinesia ciliar	21 (18,4)	14 (67)	7 (33)	
Pós-infecciosa	19 (16,7)	11 (58)	8 (42)	
Bronquiolite	14 (12,3)	8 (57)	6 (43)	
DTC	6 (5,3)	3 (50)	3 (50)	
Imunodeficiência	4 (3,5)	3 (75)	1 (25)	
Outras	11 (9,6)	6 (55)	5 (45)	
Função pulmonar				
VEF ₁ (% pred) §	48,7±19,8	54,6±21,7	41,54±14,4	<0,001
CVF (% pred) §	70±17,2	74,5±17,8	64,9±14,8	0,002
VEF ₁ /CVF §	57±14,4	0,6±0,1	0,5±0,1	0,003
FEF ₂₅₋₇₅ (% pred) †	27 (11/36,1)	25,9 (13/49)	14,9 (9/27,4)	0,001
CPT (% pred) §	107±17,1	106,1±16,4	108,0±18,08	0,573
VR (% pred) §	201±58,0	190,8±57,5	214,1±56,66	0,034
VR/CPT §	53±10,3	49,9±10,7	56,52±8,63	<0,001
DL _{CO} (% pred) §	70±26,5	77,7±26,9	60,53±22,59	0,001

Escore Reiff †	7 (7/11)	7 (4/11)	8(6/11)	0,131
Escores prognósticos				
FACED				<0,001
Leve	43 (37,7)	32 (50,8)	11 (21,6)	
Moderado	62 (54,4)	31 (49,2)	31 (60,8)	
Grave	9 (7,9)	0 (0)	9 (17,6)	
E-FACED				<0,001
Leve	52 (45,6)	49 (77,8)	3 (5,9)	
Moderado	54 (47,4)	14 (22,2)	40 (78,4)	
Grave	8 (7)	0 (0)	8 (15,7)	
BSI				0,001
Leve	50 (43,9)	37 (58,7)	13 (25,5)	
Moderado	42 (36,8)	19 (30,2)	23 (45,1)	
Grave	22 (19,3)	7 (11,1)	15 (29,4)	

§Analisado por Teste T e resultados expressos em média ($\pm$ desvio padrão).

* Analisado por Teste de qui quadrado.

† Analisado por Teste U de Mann-Whitney e resultados expressos como mediana (intervalo interquartil).

Em relação aos padrões funcionais, mais de 80% dos pacientes apresentaram distúrbio obstrutivo na espirometria. A limitação ao fluxo aéreo também foi o achado mais comum na avaliação dos volumes pulmonares pela pletismografia, sendo que aproximadamente 90% dos indivíduos apresentaram AE e, ou hiperinsuflação. Nota-se, ainda, que cerca de 5% dos pacientes com diagnóstico confirmado de bronquiectasias apresentaram valores normais da espirometria. **(Tabela 3)**

Tabela 3: Padrão funcional em pacientes com bronquiectasias a partir da análise de espirometria e medida de volumes pulmonares

Variáveis	Total n (%)	Pouco sintomático n (%)	Muito sintomático n (%)	p valor
Espirometria				0,03
Obstrução	95 (83,3)	48 (76,2)	47 (92,2)	
Inespecífico	12 (10,5)	9 (14,3)	4 (7,8)	
Normal	6 (5,2)	6 (9,5)	0 (0)	
Pletismografia*				0,23
Aprisionamento aéreo (A)	77 (68,7)	41 (66,1)	36 (72)	
Hiperinsuflação (H)	25 (21,9)	12 (19,4)	13 (26)	
A+H	26 (23,2)	12 (19,0)	14 (27,4)	
Normal	8 (7,1)	7 (11,1)	1 (2,0)	
Restrição	2 (1,8)	2 (3,2)	0 (0)	

*Dois pacientes (1,8%) não possuem dados por problemas técnicos na realização do procedimento

Na **figura 7** está apresentada a análise pela curva ROC para os diversos parâmetros funcionais e tomográficos, com o intuito de discriminar pacientes pouco e muito sintomáticos com bronquiectasias. Tanto a espirometria como a pletismografia

apresentam parâmetros com bons resultados para classificação sintomática destes pacientes. Em relação aos dados da espirometria (**Figura 7a**), o VEF₁ (ASC = 0,707) e FEF₂₅₋₇₅ (ASC = 0,702) foram os melhores parâmetros obtidos, enquanto na pletismografia (**Figura 7b**), os melhores resultados ocorreram com VR/CPT (ASC = 0,682) e VR (ASC = 0,625). Valores de DL_{CO} (ASC = 0,684), de forma semelhante ao encontrado na espirometria e pletismografia, também são capazes de identificar pacientes mais sintomáticos, ao contrário do escore Reiff de extensão radiológica que mostrou um baixo poder discriminatório (ASC = 0,585) (**Figura 7c**).

7a: Espirometria

7b: Volumes pulmonares

7c: DL_{CO} e escore tomográfico (Reiff)

Variável	ASC
VEF ₁ (% pred)	0,684 (IC 95% 0,588-0,781, p<0,05)
CVF(% pred)	0,663 (IC 95% 0,564-0,763, p<0,05)
VEF ₁ /CVF	0,647 (IC 95% 0,546-0,747, p<0,05)
FEF ₂₅₋₇₅ (% pred)	0,677 (IC 95% 0,580-0,774, p<0,05)
VR (% pred)	0,625 (IC 95% 0,519-0,730, p<0,05)
CPT (% pred)	0,523 (IC 95% 0,414-0,631, p=0,67)
VR/CPT	0,682 (IC 95% 0,584-0,780, p<0,05)
DL _{CO} (% pred)	0,684 (IC 95% 0,579-0,788, p<0,05)
Escore Reiff	0,421 (IC 95% 0,309-0,532, p=0,17)

Figura 7: Acurácia de parâmetros funcionais e escore tomográfico como preditores de dispneia

A partir dos padrões de função pulmonar apresentados na espirometria, os pacientes foram posteriormente classificados pelos padrões obtidos a partir da medida de volumes pulmonares por pletismografia. Pôde-se notar um grau considerável de discordância destes achados, conforme ilustrado na **Figura 8**. A maior parte dos pacientes com bronquiectasias e espirometrias normais apresentou alteração na prova completa. Distúrbio ventilatório inespecífico foi observado em 10,5% dos pacientes na espirometria, porém apenas um paciente (8%) confirmou redução da CPT pela pletismografia. Além disso, em pacientes com distúrbio obstrutivo, apesar de predominantes alterações de AE ou hiperinsuflação na pletismografia, não foi possível prever qual componente ou se a associação entre ambos estaria relacionada ao distúrbio primário da espirometria.

Normal (n=6)	<ul style="list-style-type: none"> •Aprisionamento n=1 (17%) •Hiperinsuflação n=1 (17%) •Aprisionamento + Hiperinsuflação n=2 (33%) •Restrição n=0 •Normal n=2 (33%)
Obstrução* (n=94)	<ul style="list-style-type: none"> •Aprisionamento n=65 (69%) •Hiperinsuflação n=0 (0%) •Aprisionamento + Hiperinsuflação n=22 (24%) •Restrição n=1 (1%) •Normal n=6 (6%)
Inespecífico † (n=12)	<ul style="list-style-type: none"> •Aprisionamento n=11 (92%) •Hiperinsuflação n=0 (0%) •Aprisionamento + Hiperinsuflação n=0 (0%) •Restrição n=1 (8%) •Normal n=0 (0%)

* Um paciente não possui dados por problemas técnicos na realização do procedimento n=1 (1%)

† Um paciente não possui dados por problemas técnicos na realização do procedimento n=1 (8%)

Figura 8: Novas informações fornecidas pela medida de volumes pulmonares em relação aos padrões funcionais classificados pela espirometria simples

A Tabela 4 apresenta os dados de correlação entre as variáveis funcionais avaliadas no estudo com a extensão de acometimento tomográfico nos pacientes com bronquiectasias. Diversos parâmetros da espirometria e pleustimografia apresentaram correlação ao escore tomográfico de Reiff, e o melhor é o VR/CPT.

Tabela 4: Correlação entre parâmetros funcionais e escore tomográfico Reiff

Variável	R
VEF ₁ (% pred)	-0,343 †
CVF(% pred)	-0,348 †
VEF ₁ /CVF	-0,232 *
FEF ₂₅₋₇₅ (% pred)	-0,303 †
VR (% pred)	0,247 †
CPT (% pred)	0,012
VR/CPT	0,356 †

R = Correlação de Spearman

*p < 0,05

† p < 0,01

As características de todos os pacientes (n=114) e dos que responderam ao TECP com (n=79) e sem HD (n=36) estão apresentadas na **tabela 5**.

HD ocorreu em 68,4% dos pacientes. Não houve diferença entre os grupos com ou sem HD quanto à idade, IMC, sexo, diagnóstico etiológico, prevalência de colonização, exacerbações, comprometimento tomográfico. A frequência de pacientes

com escores de gravidade (FACED, E-FACED, BSI) moderada ou grave foi superior no grupo HD, porém somente o escore FACED apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os pacientes com HD tinham um comprometimento funcional maior em relação aos sem HD, representado por alterações estatisticamente significativas de todos os parâmetros de função pulmonar, exceto a CPT e a capacidade de difusão (**tabela 5**).

Tabela 5. Características da população e comparação entre os grupos (presença versus ausência de hiperinsuflação dinâmica)

	Total (n=114)	Subgrupo HD presente (n=78)	Subgrupo HD ausente (n=36)
Dados clínicos			
Idade, anos	43±15	42,8±15,1	43,8±16
IMC, kg/m ²	24,4±4,8	24,8±4,4	23,4±5,3
feminino%: masculino%	58,8:42,3	53,8:46,2	69,4:30,6
Etiologia n (%)			
idiopática	39 (34,2)	27 (34,6)	12 (33,3)
Pós-infecciosa	19 (16,7)	14 (17,9)	5 (13,9)
Discinesia ciliar	21 (18,4)	14 (17,9)	7 (19,4)
Bronquiólite	14 (12,3)	12 (15,4)	2 (5,6)
DTC	6 (5,3)	5 (6,4)	1 (2,8)
Imunodeficiência	4 (3,5)	2 (2,6)	2 (5,6)
Outras	11 (9,6)	4 (5,1)	7 (19,4)
Colonização n (%)			
<i>P. aeruginosa</i>	20 (17,5)	16 (20,5)	4 (11,1)
Não <i>P. aeruginosa</i>	8 (7)	6 (7,7)	2 (5,6)
Não colonizado	86 (75,4)	56 (71,8)	30 (83,3)
Exacerbações	1,01(1,2)	0,97(1,21)	1,08 (1,3)
mMRC (%)			
0-1	55,3	51,5	63,9
>1	44,7	48,7	36,1
Escore Reiff	7,7±3,7	8,1±3,7	6,3±3,6
Escore prognósticos			
FACED n (%)			
Leve	43 (37,7)	20 (25,6)	23 (63,9)*
Moderado	62 (54,4)	50 (64,1)	12 (33,3)*
Grave	9 (7,9)	8 (10,3)	1 (2,8)*
E-FACED n (%)			
Leve	52 (45,6)	31 (39,7)	21 (58,3)
Moderado	54 (47,8)	40 (51,3)	14 (38,9)
Grave	8 (7,1)	7 (9)	1 (2,8)
BSI n (%)			
Leve	50 (43,9)	30 (38,5)	20 (55,6)
Moderado	42 (36,8)	32 (41)	10 (27,8)
Grave	22 (19,3)	16 (20,5)	6 (16,7)

Função pulmonar

VEF ₁ , % pred	48,7±19,8	43,6±15,5	59,9±23,5*
CVF, % pred	70,2±17,1	67,5±15,1	76,1±19,8*
VEF ₁ /CVF	0,5±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1*
FEF _{25-75%} , % pred	26,8±22,6	21,1±15,3	39,1±30*
VR, % pred	201,2±58,0	211,9±56,8	178,4±54,5*
CPT, % pred	106,9±17,1	108,4±16,8	103,9±17,5
VR/CPT	52,8±10,3	54,6±9,7	49,2±10,7*
DL _{CO} , % pred	70,3±26,4	67,2±24,8	76,1±28,8
R _{va} , % pred	229±111,8	252,5±116,8	179,4±81,8*

Oscilometria forçada

Z ₅ , cmH ₂ O/L/s	7,87±3,62	8,56±3,82	6,45±2,73*
% pred	234,6±105,1	258±106,7	186,2±84,4*
R ₅ , cmH ₂ O/L/s	6,9±2,8	7,4±3,0	5,7±2,0*
% pred	205±85,7	223,3±88	166,8±67,5*
R ₂₀ , cmH ₂ O/L/s	3,8±0,95	3,8±1	3,7±0,8
% pred	134,1±35	138,5±37,1	125±28,8
R ₅₋₂₀ , cmH ₂ O/L/s	5,2±1,8	5,5±1,9	4,7±1,3*
X ₅ , cmH ₂ O/s	-3,8±2,5	-4,2±2,6	-2,8±1,8*
% pred	-72,7±5407	-165,4±6412	115,4±2368
F _{res} , 1/s	31,9±10,9	33,8±10,7	27,8±10,2*

Valores expressos em média (± desvio padrão).

*P<0,05.

Como mostrado na **figura 9**, a redução da CI (% de redução comparada com o valor de repouso) durante o TECP se correlacionou melhor ao VEF₁ (% predito). Também houve correlação da redução da CI ao VR/CPT, ao R₅-R₂₀ (cmH₂O/L/s) e ao V'O₂ de pico (ml/kg/min).

VEF₁ foi marcador independente para HD (OR; IC 0,95, 0,93-0,98; P <0,001) e, a cada ponto percentual a mais no valor de VEF₁, ocorreu uma diminuição de 5% da chance de ocorrência de HD. A análise da curva ROC mostrou que o VEF₁ (% do predito) com maior acurácia para prever HD foi 53,6%, com valores de sensibilidade e especificidade de 78,2 e 66,7%, respectivamente; ASC = 0,718 (IC 95% 0,673 – 0,763) p<0,001.

Figura 9. Correlações de variação da CI (Δ IC%) pelo coeficiente de correlação de Pearson (r). A = VEF₁ % predito; B= VR/CPT; C = R₅-R₂₀; D = V'O₂ (ml/kg/min)

Os dados do TECP nos subgrupos presença e ausência de HD estão apresentados na **Tabela 6**. Os pacientes que responderam com HD ao TECP apresentaram reserva ventilatória (% da VVM) e pulso de O₂ (ml/bpm/min) significativamente menores, bem como dessaturação significativamente maior durante o exercício, em relação aos que responderam sem HD. apesar de não haver diferença entre o VE/VCO₂ entre os grupos com e sem HD o aumento do PEF_{CO2} durante o esforço mostra ineficiência ventilatória, sugerindo incapacidade desse grupo em aumentar a ventilação para suprir a demanda nas fases avançadas do esforço.

Tabela 6 – Comparação do teste de esforço cardiopulmonar incremental no cicloergômetro (dados do pico do exercício) entre os grupos (HD x não HD)

	Total (n=114)	Subgrupo HD (n=78)	Subgrupo não HD (n=36)
Tempo de exercício, min	9,9±2,4	10±2,3	9,8±2,4
Carga, % pred	47,4±24,2	45±22,5	52,5±27,2
V'O ₂ , ml/min	1168±417	1172±410	1160±436
VO ₂ , ml/kg/min	18,6±5,7	18,1±5,5	19,8±6,1
% pred	70±19,7	68,2±19,4	74±20,1
V _E , L/min	44,6±18	43,8±18	46,2±18,3
% pred	55,6±19,1	53,3±18,6	60,6±19,6
V _T , L	1,1±0,4	1,1±0,4	1,2±0,3
V _E /V _{CO2}	35,0±6,7	34,4±7,0	36,1±5,7
% pred	102,6±21,0	101,4±22,4	105,1±17,2
ΔPEF _{CO2}	0,6±4,2	1,4±3,4	-1,1±5,2*
RER	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1
Res vent, %VVM	25±18,1	21,9±16,8	31,8±19,3*
FR, resp/min	39,1±8,8	39,8±8,9	37,5±8,6
FC, bpm	142,8±19,8	144,2±20,2	139,6±18,7
% pred	82±10,4	82,8±10,6	80,3±9,9
V'O ₂ /FC, ml/bpm/min	8,2±2,7	8,1±2,7	8,4±2,7
% pred	83,7±20,5	80,3±20,2	91,1±19,1*
IC inicial, L	1,8±0,6	1,9±0,6	1,8±0,6
CI final, L	1,5±0,5	1,4±0,5	1,7±0,5*
ΔCI, L	-0,3±0,2	-0,4±0,2	-0,1±0,1*
%	-16,2±10,5	-21,7±7,7	-4,4±4,5*
Borg dispneia	6,8±2,7	6,8±2,7	6,8±2,6
Borg fadiga MMII	7,3±2,6	7,1±2,7	7,6±2,3
ΔSpO ₂ , %	4,8±4,5	-5,7±4,8	-2,8±3*

Values are the mean ± SD.

*P<0,05.

Na **tabela 7** apresentamos a análise comparativa entre os pacientes que atingiram e aqueles que não obtiveram desempenho normal ao exercício. Dos 114 pacientes avaliados, 89 (78%) não alcançaram V'O₂ pico de 84% do predito. Os pacientes com redução do V'O₂ pico eram mais jovens, apresentavam maior grau de obstrução e aprisionamento aéreo, pior DL_{CO} e piores valores na OF, quando comparados ao grupo V'O₂ de pico normal. Por outro lado, o grau de dispneia e a extensão do acometimento tomográfico não diferiram entre os dois grupos. O grupo com redução do V'O₂ de pico obteve pior pontuação em todos os escores de gravidade (BSI, FACED e E-FACED) com diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 7: Comparação entre os grupos (V'O₂ de pico normal e reduzido)

	V'O ₂ de pico ≥84% pred (n=25)	V'O ₂ de pico <84% pred (n=89)
Idade, anos	50,5±13	41±15,4*
IMC, kg/m ²	25,5±4,5	24±4,8
Feminino %:masculino %	64:36	57,3:42,7
Etiologia n (%)		
idiopática	8 (32)	31 (34,8)
Pós-infecciosa	4 (16)	15 (16,9)
Discinesia ciliar	5 (20)	16 (18)
Bronquiolite	1 (4)	13 (14,6)
DTC	3 (12)	3 (3,4)
Imunodeficiência	0 (0)	4 (4,5)
Outras	4 (16)	7 (7,9)
Colonização n (%)		
<i>P.aeruginosa</i>	3 (12)	17 (19,1)
Não <i>P.aeruginosa</i>	1 (4)	7 (7,9)
Não colonizado	21 (84)	65 (73)
Exacerbações mMRC (%)	0,8±1,29	1,07±1,24
0-1	68	51,7
>1	32	48,3
Escore Reiff	7,1±3,4	7,8±3,8
Escore prognóstico		
FACED n (%)		
Leve	16 (64)	27 (30,3)*
Moderado	8 (32)	54 (60,7)*
Grave	1 (4)	8 (9)*
E-FACED n (%)		
Leve	19 (59,4)	33 (40,2)
Moderado	11 (34,4)	43 (52,4)
Grave	2 (6,3)	6 (7,3)
BSI n (%)		
Leve	16 (64)	34 (38,2)
Moderado	7 (28)	35 (39,3)
Grave	2 (8)	20 (22,5)
Função pulmonar		
VEF ₁ , % pred	62,2±14,6	45±19,4*
CVF, % pred	80,1±13,6	67,4±17*
FEV ₁ /CVF	0,64±0,10	0,54±0,16*
FEF ₂₅₋₇₅ , % pred	36,5±17	24±23,2*
VR, % pred	176,1±48,4	208±58,8*
CPT, % pred	110,5±14,2	106±17,8
VR/CPT	48,5±9,4	54±10,3*
DL _{CO} , % pred	90,5±24,8	64,6±24,1*
R _{va} , % pred	167,9±69,8	245,7±115,5*
Oscilometria forçada		
Z ₅ , cmH ₂ O/L/s	6,41±4	8,32±3,41*
% pred	181,4±106	250,6±100,1*
R ₅ , cmH ₂ O/L/s	5,91±3,31	7,21±2,66
% pred	166,4±93,4	216,4±80,4*
R ₂₀ , cmH ₂ O/L/s	3,55±0,91	3,85±0,95
% pred	120±28,9	138,3±35,7*
R ₅₋₂₀ , cmH ₂ O/L/s	4,64±2,04	5,44±1,7

X ₅ , cmH ₂ O/s	-2,7±2,16	-4,09±2,51*
% pred	896±2334	-368±6025*
F _{res} , 1/s	26,59±8,91	33.58±11.01*

Values are the mean ± SD

*P<0,05

Com relação ao desempenho no exercício, os dados estão apresentados na **tabela 8**. Foi observada maior dificuldade em ampliar a V_E e o V_T com o aumento da demanda, além de valores mais baixos de CI, tanto em repouso quanto no pico do esforço no grupo com V'O₂ de pico reduzido, quando comparado ao grupo com V'O₂ de pico normal. Pacientes mais jovens (OR 0,95; IC 95%, 0,92-0,99; p = 0,02) e piores valores de DL_{CO} (OR 0,97; IC 95%, 0,95-1,0; p = 0,03) apresentaram maior chance de ter V'O₂ de pico <84% do predito, sendo esses preditores independentes de baixa capacidade de exercício.

A redução da DL_{CO} mostrou sensibilidade de 88,9% e especificidade de 57,1% para prever redução de capacidade aeróbica, sendo o valor de DL_{CO} (% do predito) com maior acurácia para prever redução de capacidade aeróbica de 89,1%; AUC = 0,776 (IC 95% 0,735 – 0,817) p<0,001.

Não houve diferença do V'O₂ no pico do esforço (% predito) quando comparados os grupos que responderam com presença e ausência de HD. (**Tabela 8**).

Tabela 8: Comparação do TECP (dados do pico do exercício) entre os grupos de pacientes com bronquiectasias (V'O₂ de pico normal e reduzido)

	VO ₂ de pico ≥84% pred (n=25)	VO ₂ de pico <84% pred (n=89)
Tempo de exercício, min	10,6±1,8	9,7±2,5
Carga, % pred	70,9±25,9	40,8±19,2*
VO ₂ , ml/min	1549±497	1061±321*
VO ₂ , ml/kg/min	23,7±6,5	17,2±4,6*
V _E , L/min	57,2±21,5	41±15,3*
% pred	75,1±13,9	50,2±16,7*
V _T , L	1,4±0,4	1,0±0,3*
V _E /V _{CO₂}	33,1±5,6	35,5±6,8
% pred	95,8±18,5	104,5±21,3
ΔP _{EF_{CO₂}}	1,7±3,7	0,31±4,3
RER	1,1±0,1	1,0±0,1*
Res vent, %VVM	23,2±19,9	25,6±17,7
FR, resp/min	39,5±6,7	38,9±9,3
FC, bpm	148,8±13,2	141,2±21,1*
% pred	89,3±7,6	79,9±10,2*
VO ₂ /HR, ml/bpm/min	10,4±3,2	7,6±2,2*
% pred	108,4±12,6	76,8±16,5*
CI inicial, L	2,1±0,5	1,8±0,6*
CI final, L	1,8±0,5	1,5±0,5*
ΔCI, L	-0,3±0,2	-0,3±0,2
%	-13,3±8,6	-17,1±10,9
Borg dispneia	6,7±2,6	6,8±2,7
Borg fadiga MMII	7,7±1,7	7,1±2,8
SpO ₂ , %	-3,7±2,8	-5,1±4,8

Values are the mean ± SD.

*P<0,05.

Observamos queda significativa de SpO₂ em 46 pacientes (40%). Em relação à análise qualitativa dos mecanismos determinantes de limitação ao esforço, 63 (71%) apresentaram limitação ventilatória, 3 (3%) cardiocirculatória, em 12 pacientes (13%) houve limitação tanto periférica quanto cardiocirculatória e em 11 pacientes (12%), a causa da interrupção do esforço foi limitação periférica.

6- DISCUSSÃO

Foi realizada uma extensa caracterização clínica, funcional e radiológica em 114 pacientes com bronquiectasias, acompanhados em hospital terciário. Para caracterizar as variáveis de maior impacto clínico, procuramos diferenciar pacientes muito e pouco sintomáticos e relatar as variáveis mais associadas com dispneia.

Observamos que pacientes mais sintomáticos apresentam maior frequência de exacerbações, usam mais medicamentos e têm pior função pulmonar, e a maioria apresenta distúrbio ventilatório obstrutivo. Muitas vezes a espirometria simples deixa de dar informações importantes que são fornecidas pela prova de função pulmonar completa. A taxa de discordância entre a espirometria e a prova completa foi relevante e percebemos que as provas funcionais são mais associadas à dispneia do que à extensão do acometimento tomográfico pela doença. Podemos inferir que a prova de função pulmonar, especialmente a avaliação funcional completa, seja uma ferramenta de extrema utilidade na avaliação e manejo desses pacientes.

Esses resultados sugerem mais atenção a pacientes que apresentam pior função pulmonar e realizar função pulmonar completa, sempre que possível, pois as informações complementares fornecidas podem definir estratégias terapêuticas. Nenhum parâmetro isolado é suficiente, dados clínicos, funcionais e radiológicos são complementares.

Alguns estudos nacionais caracterizaram populações de pacientes com bronquiectasia. Em 1998, Bogossian et al. (57) estudaram 314 pacientes, comparando os sintomas, a função pulmonar e a localização das bronquiectasias em um grupo de doença por sequela de tuberculose a um grupo com outras etiologias. Em 2000, Neto et al. (58) avaliaram o perfil clínico epidemiológico e o resultado do tratamento cirúrgico em 67 pacientes, concluindo que os pacientes com bronquiectasias localizadas tinham melhor resultado com o tratamento cirúrgico que os demais. Em seguida, Moreira et al. (59) estudaram o perfil de uma população de 170 pacientes e exploraram sintomas, colonização, etiologia e dados espirométricos, avaliando a diferença entre o grupo tratado clinicamente e aquele submetido a tratamento cirúrgico, incluindo o desfecho pós-ressecção pulmonar. Em 2014, Vallilo et al. (60) avaliaram o impacto da ressecção pulmonar na qualidade de vida, função pulmonar e capacidade de exercício e, em 2012, Jacques et al. correlacionaram a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos com dados clínicos e espirométricos (61). Posteriormente, Vicente et al. (62) caracterizaram uma população de pacientes com bronquiectasias, mas sem considerar medida de volumes pulmonares, dados

radiológicos e escores prognósticos. Finalmente, em 2015, Lopes et al. (19) avaliaram prioritariamente o impacto das diferentes etiologias em achados clínicos, dados de função pulmonar e TCAR. Esses autores concluíram que a etiologia, o escore tomográfico e o grau de dispneia são preditores independentes de VEF₁ e DL_{co} e estabeleceram uma associação entre VEF₁ e escore tomográfico.

Nosso estudo, portanto, é o primeiro a realizar a caracterização funcional completa de uma população brasileira de pacientes com diagnóstico de bronquiectasias não fibrose cística e a avaliar a associação de variáveis funcionais, clínicas e radiológicas sob presença de dispneia. A análise mais próxima da nossa foi a de Lopes et al., em 2015 (19), cujo objetivo principal era avaliar o impacto das diferentes etiologias em variáveis clínicas, funcionais e tomográficas, sem considerar escores prognósticos, tendo incluído, na análise, pacientes com diagnóstico de fibrose cística.

Cerca de um terço dos pacientes tiveram etiologia classificada como idiopática, seguida por discinesia ciliar e pós-infecciosa como causas mais comuns. Esses achados diferem do maior estudo de avaliação de etiologia de bronquiectasias realizado até o momento, que avaliou 2.047 pacientes do registro espanhol de bronquiectasias. Nessa população, a principal causa de bronquiectasias é pós-infecciosa, seguida de idiopática e fibrose cística (63). Tal diferença pode ser atribuída tanto às diferenças demográficas das populações analisadas quanto às diferenças metodológicas, visto que em nosso estudo excluímos pacientes com diagnóstico de fibrose cística e sequelas de tuberculose.

A maioria dos pacientes de nossa população apresenta obstrução ao fluxo aéreo. Em estudo anterior, em que espirometrias foram realizadas em 274 pacientes, apenas 46,7% tinham distúrbio ventilatório obstrutivo e 21,5%, espirometria normal (18). Ao realizamos uma avaliação funcional completa, ao contrário dos estudos anteriores, muitos dos pacientes caracterizados como normais ou apresentando distúrbio misto poderiam, na verdade, apresentar distúrbio ventilatório obstrutivo e, ou aprisionamento aéreo, quando examinadas as medidas de volumes pulmonares.

A discordância entre parâmetros espirométricos e volumes pulmonares é uma questão extremamente relevante pois, conforme mostrado por Martínez-Garcia et al. (20), obstrução em bronquiectasias é um fator claramente distinto da hiperinsuflação. Obstrução se relaciona principalmente com espessamento de parede brônquica e

secreção em grandes vias aéreas, conforme proposto por Roberts et al. (64) e a hiperinsuflação se relaciona mais com acometimento de pequenas vias aéreas.

Nós observamos que a maioria dos parâmetros funcionais (tanto espirométricos quanto a medida de volumes pulmonares) são associados a dispneia, ao contrário de Martínez-Garcia et al. (20), que mostraram que o grau de dispneia não se correlacionou a parâmetros espirométricos, porém houve correlação a medidas de hiperinsuflação. Em concordância com nossos achados, os autores sugerem que escores de dispneia, obstrução, hiperinsuflação e extensão de bronquiectasias na TCAR sejam fatores independentes e a avaliação de pacientes com bronquiectasias deva incluir a medida de todos esses parâmetros.

Habesoglu et al. (18) encontraram pior VEF₁ e CVF em pacientes com bronquiectasias císticas. Lynch et al. (65) avaliaram e correlacionaram extensão tomográfica, tipo de bronquiectasias, espessamento de parede brônquica, redução da atenuação pulmonar à expiração, denotando aprisionamento aéreo e impactação mucoide com VEF₁, CVF e VEF₁/CVF. Em nosso estudo, encontramos fraca correlação entre a extensão tomográfica pelo escore de Reiff, e parâmetros funcionais e escore de dispneia, indicando, possivelmente, que o grau de dilatação brônquica não corresponda à obstrução ao fluxo aéreo. Nossos dados confirmam os achados de estudo prévio realizado por Dimakou et al. (66), os quais também encontraram correlação fraca de parâmetros espirométricos a extensão radiológica.

Quando utilizadas as avaliações tomográficas como a de Roberts et al. (64) que refletem melhor o acometimento de pequena via aérea, encontra-se maior correlação entre radiologia e função do que em nosso estudo que utilizou um escore tomográfico simples, considerando apenas a distribuição e a característica anatômica da doença.

A extensão do acometimento radiológico fornece informações relevantes, como acometimento regional, o que não é possível por provas funcionais. O escore tomográfico simples de Reiff não reflete de forma adequada o impacto clínico da doença.

Para nosso conhecimento, esse também é o primeiro estudo a investigar HD em bronquiectasias e tentar explicar os mecanismos relacionados à redução da tolerância ao exercício nessa população. Os principais achados em relação à HD e ao desempenho no exercício são: 1) HD é uma condição prevalente em pacientes com bronquiectasias, presente em 68,4% da população estudada. 2) HD se associa com

redução de VEF₁ e DL_{co}, maior aprisionamento aéreo, maior acometimento de pequenas vias aéreas, avaliados pela oscilometria forçada e maior pontuação pelo escore de gravidade FACED, sendo que o VEF₁ é um marcador independente de HD. 3) A redução do V'O₂ de pico ocorre em 78,1% dos pacientes, estes são mais jovens, apresentam redução de VEF₁ e DL_{co} e maior aprisionamento aéreo no repouso; sexo masculino, menor idade e piores valores de DL_{co} são marcadores independentes de redução de capacidade aeróbica 4) Não houve diferença na capacidade máxima de exercício entre os grupos com e sem HD.

Encontramos prevalência elevada de HD em bronquiectasias, o que já fora demonstrado em outras doenças obstrutivas como asma (26), DPOC(25) e fibrose cística (28)(67).

Os pacientes que apresentam HD possuem função pulmonar pior do que aqueles sem evidência de HD, achado semelhante a estudo realizado em uma população adulta de pacientes com diagnóstico de FC. (28) O VEF₁ se mostrou o melhor marcador isolado para prever HD, pois essa variável provavelmente reúna os diversos componentes do sistema respiratório. Contudo, isto não exime a necessidade de avaliação funcional global nos pacientes com bronquiectasias, condição tão heterogênea e complexa.

Os diversos componentes do sistema respiratório podem interferir de forma isolada ou em conjunto como determinantes dos sintomas do paciente, inclusive, como alvos de intervenções baseadas em fenótipos, valorizando a avaliação das pequenas vias aéreas. Além disso, a OF pode ser utilizada para detectar alterações precocemente. Em bronquiectasias, os parâmetros da OF refletiram principalmente anormalidades em vias aéreas periféricas (52)(68), assim como verificado em nosso estudo. Outra concordância foi a presença de correlação dos valores da OF à espirometria. A OF teve melhor desempenho no grupo de pacientes com doença mais leve do que o VEF₁, também se associou com BSI e escore tomográfico mais elevado, embora o escore tomográfico tenha sido o mesmo que o de nossa análise (52). Este é o maior estudo sobre acometimento da pequena via aérea em bronquiectasias e o primeiro a associar a presença de HD com alteração dos parâmetros da OF.

Além da avaliação funcional, faz-se necessária a avaliação radiológica e durante o esforço, pois análise prévia mostrou que espirometria, tomografia e TECP fornecem diferentes informações em bronquiectasias, apesar da amostra pequena, em população pediátrica, reforçando a necessidade de mais pesquisas (69). Estudo

prévio mostrou que existe relação entre a extensão e a gravidade do acometimento radiológico com pior função pulmonar, incluindo medidas de aprisionamento aéreo, principalmente considerando a análise de espessamento de parede brônquica e redução da atenuação à expiração, o que reflete obstrução ao fluxo aéreo por bronquiolite obliterante.(64) Nós encontramos uma correlação fraca do $V'O_2$ de pico ao escore tomográfico, ao contrário de dados reportados previamente (70), os quais mostraram que a gravidade das bronquiectasias e a presença de saculações ou abscessos se correlacionam fortemente ao $V'O_2$ pico, e o acometimento radiológico (avaliado pelo escore de Bhalla modificado) (71) foi o melhor preditor de limitação no exercício, até mesmo melhor que o VEF_1 . Essas diferenças podem ser explicadas pelo fato de utilizarmos um escore que não leva em conta a avaliação de espessamento de parede brônquica e medida de atenuação do parênquima pulmonar à expiração.

Estudo conduzido previamente em população semelhante (20) conclui que dispneia, aferida por diferentes ferramentas (MRC, BORG, BSI), obstrução ao fluxo aéreo, hiperinsuflação e extensão do acometimento radiológico são quatro entidades independentes no impacto das bronquiectasias para o paciente e não encontrou relação entre extensão das bronquiectasias e parâmetros de obstrução. (20) Outro trabalho realizado com menor número de pacientes vinculou escore tomográfico com VEF_1 e desempenho no exercício com dispneia aferida pelo MRC. Também encontrou associação de limitação ao fluxo aéreo, medida pela técnica de pressão expiratória negativa (NEP) com dispneia (MRC). (72) Portanto, existe uma falta de padronização metodológica e controvérsia a respeito da relação entre essas variáveis, na literatura.

Ao contrário de nossa hipótese, a presença de HD não se associou com maiores taxas de dispneia ou maior intolerância ao exercício. A ausência de diferença do $V'O_2$ pico nos grupos com presença e ausência HD por nós encontrada foi semelhante ao resultado de um dos estudos de HD em pacientes com DPOC, concluindo que não houve diferença de tempo de *endurance* e intensidade da dispneia entre os grupos de pacientes com presença e ausência de hiperinsuflação dinâmica (73), embora outro trabalho em DPOC mostre relação da presença de HD com limitação da capacidade de exercício e dispneia durante atividades cotidianas(22). Pesquisa realizada em pacientes com FC mostrou que os com HD possuem maior intolerância ao exercício (menor $V'O_2$ pico) e tiveram mais dispneia no pico do esforço, além de menores valores de V_E e V_T , ao contrário de nossos achados. (28) Em nosso

estudo, a redução do $\dot{V}O_2$ de pico teve associação à inabilidade de expandir o V_T e aumentar a V_E durante o exercício. Portanto, concluímos que a inabilidade de expandir o V_T em resposta ao aumento da demanda metabólica, durante o esforço, contribui com intolerância ao exercício nos pacientes com bronquiectasias da mesma forma que demonstrado previamente nos pacientes com DPOC (25), logo, um mecanismo importante de limitação a exercício em pacientes com diagnóstico de bronquiectasias, também. Existem explicações possíveis para o fato de a HD não explicar completamente a redução do $\dot{V}O_2$ de pico em nossa população. Esses pacientes podem apresentar redução da capacidade aeróbica por uma conjunção de fatores: limitação ventilatória, periférica (uso de corticoides, inflamação crônica e antibioticoterapia que podem resultar em prejuízo da função muscular) e cardiovascular (incluindo a hipertensão pulmonar no esforço) além de prejuízo nas trocas gasosas. Além disso a HD pode ser compreendida como um mecanismo compensatório para manter a atividade física. (74)

Conforme mencionado, trata-se de condição complexa, por isso são utilizados escores de gravidade e prognóstico que compreendem diversas variáveis. Em nosso estudo, o escore FACED foi capaz de predizer melhor a presença de HD do que o BSI. Quanto maior o número de informações, melhor o entendimento da condição clínica do paciente de maneira individualizada, para, talvez, instituir terapêuticas baseadas em fenótipos, assim como na DPOC.

Para nós, a DL_{CO} foi um marcador independente de má capacidade de exercício, embora sem associação entre extensão de acometimento tomográfico e pior capacidade de esforço, indicando fraca correlação entre acometimento radiológico e DL_{CO} . Levanta-se a hipótese de que, talvez, o que explique a associação entre DL_{CO} e pior capacidade no esforço seja a presença de hipertensão pulmonar.

Realizamos uma caracterização completa e sistematizada, com amostra considerável da população brasileira de pacientes com diagnóstico de bronquiectasias não fibrose cística, com descrição detalhada de dados clínicos, funcionais completos e radiológicos. Trata-se de um estudo com tamanho da amostra relevante, criando um cenário robusto da HD em pacientes com diagnóstico de bronquiectasias. Até o momento, foi o primeiro trabalho sobre a presença de HD em bronquiectasias, e também o maior a avaliar limitação ao exercício com TECP, pois em geral os estudos analisam a tolerância ao esforço com TC6m ou ISWT, ao invés de TECP. Além disso,

examinamos o acometimento da pequena via aérea em bronquiectasias utilizando a OF.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, pois é unicêntrico e transversal, não sendo possível avaliar causalidade. Pesquisas prospectivas são necessárias para validar se a incorporação de volumes pulmonares acrescentará valor prognóstico ou acarretará mudanças de conduta no seguimento desses pacientes. Utilizamos um escore simples para avaliação tomográfica, por isso não pudemos observar a correlação de aprisionamento aéreo na tomografia com medidas de hiperinsuflação e aprisionamento aéreo. Nossa amostra não inclui pacientes com bronquiectasias resultantes de infecção prévia por tuberculose (etiologia frequente na população brasileira), apesar de incluir pacientes com amplo espectro de gravidade e diferentes etiologias, o que confere maior validade externa aos nossos resultados. Outra limitação ocorreu pela falta de padronização do valor que caracteriza a HD, o que explicaria não encontrarmos associação de HD com redução da capacidade aeróbica, mas menor CI no repouso e pico do esforço nos pacientes com VO_2 pico reduzido. Utilizamos este valor com base em estudo prévio (29), considerando que 10% representam a maior variabilidade aceitável entre as manobras (75). Não estudamos outros mecanismos relacionados à limitação de esforço nessa população como restrição muscular e hipertensão pulmonar. Também não conseguimos demonstrar a associação entre a extensão do acometimento radiológico e a redução da capacidade aeróbica e com HD, pois empregamos um escore simplificado na análise das tomografias. Por outro lado, foi o primeiro trabalho a correlacionar o desempenho no esforço por diferentes escores prognósticos validados para pacientes com bronquiectasias.

Entendemos que o VEF_1 (utilizado nos dois principais escores prognósticos em bronquiectasias) seja um bom marcador nessa população, mas, por ser doença complexa e heterogênea, outras avaliações são importantes na individualização do paciente. Medidas de volumes pulmonares podem acrescentar informações úteis, considerando a presença de doença nas pequenas vias aéreas, nesse grupo de pacientes.

Observamos diversos escores para entender a extensão radiológica das bronquiectasias, além de medidas de aprisionamento aéreo por meio da TCAR; os estudos até o momento aplicam escores diferentes em suas análises. Ainda não sabemos qual é o melhor escore tomográfico para bronquiectasias, sendo imperativo

uniformizar esse aspecto. Outra padronização imprescindível é o uso de escores de gravidade, com o intuito de comparar de maneira mais precisa as diferentes populações.

A identificação de HD com o exercício auxiliaria o entendimento dos mecanismos de limitação ao esforço e a terapia de pacientes portadores de bronquiectasias. Na DPOC, houve redução do aprisionamento aéreo durante o esforço e maior tolerância ao exercício a partir do uso de broncodilatadores.(38) Trabalhos específicos sobre uso de broncodilatadores no manejo da HD em bronquiectasias são necessários, como também estudos prospectivos com grandes amostras e padronizações metodológicas.

Em resumo, a HD é uma condição muito comum em bronquiectasias, assim como a redução da capacidade aeróbica. O TECP é uma ferramenta útil para verificar ocorrência de HD e avaliar tolerância ao exercício em pacientes com bronquiectasias. Nosso estudo evidencia associação entre HD e pior função pulmonar, por isso novas pesquisas devem testar intervenções terapêuticas voltadas para pacientes com HD e redução da capacidade aeróbica, como reabilitação cardiopulmonar e broncodilatadores.

O padrão ouro para avaliação mais abrangente da condição respiratória desses pacientes é a combinação de testes de função pulmonar, imagem e teste de exercício. Para análise prognóstica, são necessários estudos prospectivos.

7- CONCLUSÕES

- 1) Pacientes mais sintomáticos apresentam maior frequência de exacerbações, usam mais medicamentos e têm pior função pulmonar, sendo que a maioria apresenta distúrbio ventilatório obstrutivo.
- 2) A prova de função pulmonar, especialmente a avaliação funcional completa, é uma ferramenta de extrema utilidade na avaliação e manejo desses pacientes, visto que existem discordâncias relevantes entre achados espirométricos e medida de volumes pulmonares.
- 3) Maiores pontuações no escore FACED se associaram com presença de HD e com pior desempenho no esforço.
- 4) HD é uma condição prevalente nessa população e os pacientes com esse achado possuem maior redução de VEF_1 e DL_{CO} , maior aprisionamento aéreo e maior acometimento de pequenas vias aéreas, avaliados pela oscilometria forçada.
- 5) A redução $V'O_2$ pico é muito frequente e se associa com redução de VEF_1 e DL_{CO} , além de maior AE.
- 6) A não correlação entre presença de HD e redução do $V'O_2$ pico explica-se pelo fato de a população de pacientes com bronquiectasias ser heterogênea, e diversos mecanismos explicariam a limitação ao esforço. Além da limitação ventilatória estariam presentes limitação cardiocirculatória pela presença de hipertensão pulmonar e limitação periférica. A HD é um mecanismo de adaptação que auxiliaria a prolongar o exercício.
- 7) A identificação de HD com o exercício ajudaria a entender melhor os mecanismos de limitação ao esforço e a guiar a terapia de pacientes portadores de bronquiectasias.
- 8) O padrão ouro para avaliação mais abrangente da condição respiratória desses pacientes é a combinação de testes de função pulmonar, imagem e teste de exercício. Para avaliação prognóstica são necessários estudos prospectivos.

8- REFERÊNCIAS

1. Lasserson T, Holt K, Evans D, Greenstone M. Anticholinergic therapy for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2001;(2):CD002163–CD002163. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687147>
2. Franco F, Sheikh A, Greenstone M. Short acting beta-2 agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003;(3):CD003572. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD003572/frame.htm> I%5Cnpapers2://publication/doi/10.1002/14651858.CD003572
3. García MÁM, Carro LM, Serra PC. Treatment of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol* (English Ed [Internet]. 2011;47(12):599–609. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1579212911000590>
4. ten Hacken N, Kerstjens H, Postma D. Bronchiectasis. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 2008;2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450337>
5. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: Cellular and molecular mechanisms. Vol. 31, *European Respiratory Journal*. 2008. p. 396–406.
6. Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B, Poulter LW, Cole PJ. Immunopathology of experimental bronchiectasis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1989;1(4):297–304.
7. Chmiel JF, Davis PB. State of the art: Why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? *Respiratory Research*. 2003.
8. Catão T, Raso M, Vasconcelos TCDE. Bronquiectasia: uma Abordagem de Conjunto. 2010;14:77–82.
9. García MAM. Bronquiectasias: ¿ todavía una enfermedad huérfana? 2005;41(8):407–9.
10. Reid LM. REDUCTION IN BRONCHIAL SUBDIVISION IN. 1950;233–47.
11. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6–15.
12. Brewer GJ. The orphan drug/orphan disease problem: has it been resolved? *Pharm Int Dec* 1984;5297-300. 1984;5:297–300.
13. Martínez-García MÁ, de la Rosa-Carrillo D. Bronchiectasis: Rising from its own ashes. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017;54(2):59–60. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2017.11.008>

14. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Ángel Martínez M, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias (Normativa SEPAR). Arch Bronconeumol [Internet]. 2008;44(11):629–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289608750257>
15. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, Thoracic B, Group BG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. 2010;
16. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinge MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Vol. 50, European Respiratory Journal. 2017.
17. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. Chest. 2017;151(5).
18. Habesoglu M, Ugurlu A, Eyuboglu F. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. Ann Thorac Med [Internet]. 2011;6(3):131. Available from: <http://www.thoracicmedicine.org/text.asp?2011/6/3/131/82443>
19. Lopes AJ, Camilo GB, de Menezes SLS, Guimar??es FS. Impact of different etiologies of bronchiectasis on the pulmonary function tests. Clin Med Res. 2015;13(1):12–9.
20. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, Lloris-Bayo A, González-Molina A. Dissociation of lung function, dyspnea ratings and pulmonary extension in bronchiectasis. Respir Med. 2007;101(11):2248–53.
21. Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: Key concepts in modern respiratory physiology. Vol. 25, European Respiratory Journal. 2005. p. 186–99.
22. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(6):1395–9.
23. O'Donnell DE, Lam M, Webb K a. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1998;158(5 Pt 1):1557–65.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817708>

24. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):542–9.
25. O'Donnell DE, Revill SM, Webb K a. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001;164(5):770–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549531>
26. Kosmas EN, Milic-Emili J, Polychronaki A, Dimitroulis I, Retsou S, Gaga M, et al. c. *Eur Respir J*. 2004;24(3):378–84.
27. Ferreira PG, Freitas PD, Silva AG, Porras XDC, Stelmach R, Cukier A, et al. Dynamic hyperinflation and exercise limitations in obese asthmatic women. 2019;(31):585–93.
28. Stevens D, Stephenson A, Faughnan ME, Leek E, Tullis E. Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2013;12(6):655–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.010>
29. Baldi BG, Albuquerque ALP, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla R a., Carvalho CRR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;
30. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. In: *European Respiratory Review*. 2006. p. 61–7.
31. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med*. 2006;119(10 Suppl 1):21–31.
32. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: The exercise tidal flow-volume loop. Vol. 116, *Chest*. 1999. p. 488–503.
33. Calverley PMA. Dynamic Hyperinflation: Is It Worth Measuring? *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2006;3(3):239–44. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200508-084SF>
34. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(9):723–9.

35. Duranti R, Filippelli M, Bianchi R, Romagnoli I, Pellegrino R, Brusasco V, et al. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest*. 2002;122(6):2009–14.
36. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* [Internet]. 1980;49(3):511–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7204175>
37. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2006;3(2):180–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565429>
38. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(6):832–40.
39. Gelb AF, Gutierrez CA, Weisman IM, Newsom R, Taylor CF, Zamel N. Simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest*. 2004;126(6):1855–60.
40. Gelb AF, Taylor CF, McClean PA, Shinar CM, Rodrigues MT, Gutierrez CA, et al. Tiotropium and simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest*. 2007;131(3):690–5.
41. Fujimoto K, Yoshiike F, Yasuo M, Kitaguchi Y, Urushihata K, Kubo K, et al. Effects of bronchodilators on dynamic hyperinflation following hyperventilation in patients with COPD. *Respirology*. 2007;12(1):93–9.
42. Force ERST. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. 2007;29(1):185–209.
43. Roussos C, Kosmas EN, Milic-Emili J, Dimakou K, Kontogiorgi M, Koulouris NG, et al. Exercise testing and exercise-limiting factors in patients with bilateral bronchiectasis. *Pneumon*. 2009;22(4):306–14.
44. Pereira CA de C. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3):45–51.
45. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia* [Internet]. 2007;33(4):397–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982531>
46. Duarte AA de O, Pereira CA de C, Rodrigues SCS. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with

- predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;
47. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Brazilian J Med Biol Res*. 1999;32(6):703–17.
 48. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: A randomised study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1304–13.
 49. BORG GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 1982;14(5):377–381. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0005768-198205000-00012>
 50. Dellacà RL, Santus P, Aliverti A, Stevenson N, Centanni S, Macklem PT, et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir J*. 2004;
 51. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: Interpretation and practical applications. *Chest*. 2014;
 52. Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Impulse oscillometry in adults with bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;
 53. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: Limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *Am J Roentgenol*. 1995;165(2):261–7.
 54. Martínez-García MA, De Gracia J, Relat MV, Girón RM, Carro LM, De La Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1357–67.
 55. Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: The E-FACED score. *Int J COPD*. 2017;12.
 56. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index an international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576–85.
 57. Bogossian M, Santoro IL, Jamnik S, Romaldini H. Bronquiectasias : estudo de 314 casos tuberculose x não-tuberculose. *J Pneumol*. 1998;24(1):11–6.
 58. Gomes Neto A, Medeiros ML, Gifoni JMM. Bronquiectasia localizada e multissegmentar : perfil clínico-epidemiológico e resultado do tratamento

- cirúrgico em 67 casos. *J Pneumol*. 2001;27(1):1–6.
59. Moreira J da S, Porto N da S, Camargo J de JP, Felicetti JC, Cardoso PFG, Moreira ALS, et al. Bronquiectasias: aspectos diagnósticos e terapêuticos Estudo de 170 pacientes. *J Pneumol [Internet]*. 2003;29(5):258–63. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862003000500003&lng=pt&tlng=pt
60. Vallilo CC, Terra RM, De Albuquerque ALP, Suesada MM, Mariani AW, Salge JM, et al. Lung resection improves the quality of life of patients with symptomatic bronchiectasis. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(3):1034–41.
61. Jacques PS, Gazzana MB, Palombini DV, Barreto SSM, Dalcin P de TR. Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos não se relaciona com qualidade de vida em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas. *J Bras Pneumol [Internet]*. 2012;38(3):346–55. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000300010&lng=pt&tlng=pt
62. Vicente L, Oliveira F. Clinical significance in non-cystic fibrosis bronchiectasis followed in a real practice 1. 2013;26(4):895–904.
63. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2.047 pacientes. Análisis del registro histórico español. *Arch Bronconeumol [Internet]*. 2017;53(7):366–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.003>
64. Roberts HR, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ, Hansell DM, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: Correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000;55(3):198–204.
65. Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *Am J Roentgenol*. 1999;173(1):53–8.
66. Dimakou K, Triantafillidou C, Toumbis M, Tsikritsaki K, Malagari K, Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respir Med*. 2016;116:1–7.
67. Karapanagiotis S, Gambazza S, Brivio A, D'Abrosca F, Colombo C. Ventilatory

- limitation and dynamic hyperinflation during exercise testing in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(1):29–33.
68. Guan W -j., Yuan J -j., Gao Y -h., Li H -m., Zheng J -p., Chen R -c., et al. Impulse Oscillometry and Spirometry Small-Airway Parameters in Mild to Moderate Bronchiectasis. *Respir Care*. 2016;
 69. Edwards EA, Narang I, Li I, Hansell DM, Rosenthal M, Bush A. HRCT lung abnormalities are not a surrogate for exercise limitation in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2004;24(4):538–44.
 70. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, Gallagher CG, Skehan SJ, Masterson JB. Thin-section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology* [Internet]. 2006;240(1):236–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793982>
 71. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* [Internet]. 1991;179(3):783–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.179.3.2027992>
 72. Koulouris NG, Retsou S, Kosmas E, Dimakou K, Malagari K, Mantzikopoulos G, et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J* [Internet]. 2003;21(5):743–8. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.03.00301103>
 73. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J*. 2012;40(2):322–9.
 74. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1993;148(5):1351–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8239175>
 75. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS TASK FORCE: Standardisation of lung function testing - Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;