

**Samia Zahi Rached**

**Avaliação de capacidade de exercício como preditor de declínio de função pulmonar, exacerbações, hospitalizações e mortalidade em um e três anos em adultos com bronquiectasias não-fibrose cística**

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

**Programa de Pneumologia**

**Orientador: Prof. Dr. Rafael Stelmach**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Simone Dal Corso**

**São Paulo**

**2022**

**Samia Zahi Rached**

**Avaliação de capacidade de exercício como preditor de declínio de função pulmonar, exacerbações, hospitalizações e mortalidade em um e três anos em adultos com bronquiectasias não-fibrose cística**

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

**Programa de Pneumologia**

**Orientador: Prof. Dr. Rafael Stelmach**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Simone Dal Corso**

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rached, Samia Zahi

Avaliação de capacidade de exercício como preditor de declínio de função pulmonar, exacerbações, hospitalizações e mortalidade em um e três anos em adultos com bronquiectasias não-fibrose cística / Samia Zahi Rached. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pneumologia.

Orientador: Rafael Stelmach.

Coorientadora: Simone Dal Corso.

Descritores: 1.Bronquiectasia 2.Transtornos da motilidade ciliar 3.Tolerância ao exercício 4.Teste de esforço 5.Testes de função respiratória 6.Exacerbação dos sintomas 7.Hospitalização 8.Mortalidade

USP/FM/DBD-364/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, Julie e Zahi Rached, que cruzaram o mundo para  
que suas filhas tivessem melhores oportunidades de vida.

Este trabalho é fruto direto de sua força e coragem.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu querido baba Zahi, por ter me estimulado e inspirado a estudar e trabalhar por meus sonhos, como se nada fosse impossível. Suas histórias e lições despertaram em mim a curiosidade e o gosto pela ciência.

À minha querida mama Juju, o melhor modelo de dedicação, força e amor que eu poderia ter. O pilar de nossa família. Sem seu apoio e carinho, nós não seríamos nada.

Às minhas irmãs Zeina, Alia e Rana, grandes parceiras e cúmplices da minha vida. Admiráveis exemplos de inteligência, criatividade e sucesso para a sua irmã caçulinha! Cada uma do seu jeito! Obrigada pela paciência na fase final desta tese.

Aos meus sobrinhos Rafael, Isabela, Yasmin e Laila, meus maiores amores. Aprendo tanto com vocês! A minha vida mudou com a chegada de cada um, com suas diferentes e maravilhosas personalidades. A melhor vantagem de terminar o doutorado é ter mais tempo para vocês.

Aos meus cunhados Alexandre, Marcelo e Luís Marcelo, que são parte fundamental de nossa família. Obrigada pelo apoio e carinho sempre.

Aos meus gatinhos Milou e Chérie, cuja companhia e doçura amenizaram o cansaço após longos dias de estudos.

À toda a família Rached, meu sangue e minha história. Tenho muito orgulho em dividir este sobrenome com vocês. Agradecimento especial a minha tia Georgete, meu padrinho tio Bassam, minha madrinha Soraya e minha primos Cláudio, Gabi e Digo.

Ao meu querido orientador e mentor Dr Rafael, que acolheu e estimulou minhas individualidades, abrindo espaço para meu crescimento. Que me deu a independência que eu queria para desenhar meu caminho nesta tese, sem nunca deixar de estar ao meu lado para cada dúvida ou angústia.

A minha co-orientadora Dra Simone, que me ensinou na prática a importância da multidisciplinaridade. E a toda a equipe de fisioterapia da UNINOVE, cuja parceira foi essencial para este projeto.

Ao meu duplo de trabalho e melhor amigo Rodrigo, que me ensinou a sonhar grande e acreditar em mim mesma. Nossa amizade é única e extraordinária. Que sorte a minha em ter você ao meu lado neste e tantos outros projetos.

Ao meu querido mestre Dr. Alberto, que comprou nosso sonho de criamos um ambulatório de bronquiectasias, o berço da minha mais importante jornada profissional. E que nos ensinou que é possível fazer um ótimo trabalho sem nunca renunciar a nossa moral e nossos valores.

À querida chefe Dra. Regina, grande inspiração feminina em mundo dominado por homens. Nos ensina diariamente a conquistar o melhor para os pacientes sem perder a serenidade.

A todo o grupo de Doenças Obstrutivas da Pneumologia-FMUSP, um porto seguro onde construí minha base profissional. O carinho e cuidado contínuo, a curiosidade acadêmica, as discussões clínicas e a boêmia fazem deste o melhor grupo de trabalho possível. Agradecimento especial à Blenda, Léo e Ana Luísa, que dividiram a maior parte da pandemia comigo. Suas amizades, coberturas e apoios foram essenciais para a finalização deste trabalho.

As minhas amigas Incomuns (especialmente as do Sangue): Nappi, Salim, Eve, Fran, Gau, Juju Sobral, Jupi, Mariana, Pri e Susi. Grandes pneumologistas e mulheres admiráveis cuja sororidade me trouxe até aqui. Eu não seria a pneumologista que sou sem vocês.

Aos meus amigos Legais, Dani, Carol, Double, Didier, Ral, Walter e Ana Carolina. Nossas discussões pessoais e profissionais sempre me estimulam a refletir e crescer.

Aos meus amigos da Panella de internato da faculdade, especialmente às Belezuras Pati, Pri, Rico, Rosana e Thati. Vocês são molde importante de quem eu sou hoje. Que nossos caminhos continuem sempre se cruzando. Agradecimento especial à Rô, melhor companheira de viagem e de trabalho.

Aos meus amigos Maximus, Aline, Chen, Dani, Den, Ema, Inha, Mari, Van, Wheslley, que me acompanham e amparam há tantas décadas. Obrigada por me aguentarem na adolescência, por me estimularem a amadurecer e por estarem sempre tão próximos, mesmo à distância.

E por último, porém não menos importante, a todos os pacientes que me ensinaram tanto nesta jornada. Vocês sempre foram o principal motivo e inspiração para este trabalho.

"Toda compreensão súbita é finalmente a revelação de uma aguda incompreensão. Todo momento de achar é um perder-se a si próprio."

*A paixão segundo G. H.*

Clarice Lispector

## **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

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.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## ***Sumário***

---

---

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS .....	
LISTA DE TABELAS .....	
LISTA DE GRÁFICOS .....	
LISTA DE FIGURAS .....	
RESUMO.....	
ABSTRACT .....	
1. INTRODUÇÃO .....	25
1.1. Bronquiectasias .....	25
1.2. Epidemiologia .....	25
1.3. Etiologias.....	27
1.4. Fisiopatologia .....	26
1.5. Diagnóstico.....	27
1.6. Quadro Clínico .....	27
1.7. Exacerbações infecciosas .....	28
1.8. Radiologia .....	29
1.9. Função Pulmonar.....	30
1.10. Microbiologia.....	31
1.11. Qualidade de vida.....	32
1.12. Capacidade de Exercício .....	32
1.13. Mortalidade e escores prognósticos multidimensionais.....	34
1.14. Racional do estudo .....	38
2. HIPÓTESE.....	41
3. OBJETIVOS .....	43

---

3.1.	Objetivo Primário .....	43
3.2.	Objetivos Secundários .....	43
4.	MÉTODOS .....	45
4.1.	População .....	45
4.2.	Critérios de inclusão .....	45
4.3.	Critérios de exclusão .....	46
4.4.	Aprovação e registro da pesquisa .....	46
4.5.	Delineamento do estudo .....	46
4.6.	Desfechos .....	47
4.7.	Avaliações .....	48
4.8.	Análise estatística .....	51
4.8.1.	Cálculo amostral .....	51
4.8.2.	Análise de dados .....	51
5.	RESULTADOS .....	55
5.1.	Análise descritiva da avaliação basal .....	56
5.2.	Declínio de função pulmonar .....	63
5.3.	Exacerbações e hospitalizações em 1 ano .....	66
5.3.1.	Exacerbações em 1 ano .....	67
5.3.2.	Hospitalizações em 1 ano .....	71
5.4.	Mortalidade ou transplante pulmonar .....	77
6.	DISCUSSÃO .....	89
7.	CONCLUSÕES .....	98
8.	ANEXOS .....	100
9.	REFERÊNCIAS .....	119



## LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>BSI</b>	Bronchiectasis Severity Index
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada CVF %pred: capacidade vital forçada em porcentagem do valor predito
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>DVO</b>	Distúrbio ventilatório obstrutivo
<b>et al</b>	e outros
<b>FC</b>	Fibrose cística
<b>HR</b>	Razão de risco (em inglês, <i>hazard ratio</i> )
<b>IC 95%</b>	Intervalo de confiança de 95%
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>IQR</b>	Intervalo interquartis
<b>ISWT</b>	Teste de caminhada com carga progressiva (em inglês, <i>incremental shuttle walk test</i> )
<b>mMRC:</b>	Escala de dispneia Medical Research Council modificada
<b>MRC</b>	Escala de dispneia Medical Research Council
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação de pulso de oxigênio
<b>TC6M</b>	Teste de caminhada de 6 minutos
<b>TCPE</b>	Teste cardiopulmonar de exercício
<b>ṠCO<sub>2</sub></b>	Liberação de dióxido de carbono
<b>ṠCO<sub>2</sub> %pred</b>	Liberação de dióxido de carbono em porcentagem do valor predito
<b>ṠE</b>	Ventilação minuto expirado
<b>ṠE/ṠCO<sub>2</sub></b>	Equivalente ventilatório para dióxido de carbono
<b>ṠE/ṠO<sub>2</sub></b>	Equivalente ventilatório para oxigênio

<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>VEF<sub>1</sub> %pred</b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo em porcentagem do valor predito
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>	Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada
<b>ṠO<sub>2</sub></b>	Consumo de oxigênio
<b>ṠO<sub>2</sub>pico</b>	Consumo de oxigênio no pico do exercício
<b>ṠO<sub>2</sub>pico %pred</b>	Consumo de oxigênio no pico do exercício em porcentagem do valor predito
<b>Ẃ</b>	Carga
<b>Ẃmax</b>	Carga máxima
<b>Ẃmax %pred</b>	Carga máxima em porcentagem do valor predito

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Principais etiologias de bronquiectasias .....	27
Tabela 2- Escore de prognóstico Bronchiectasis Severity Index .....	36
Tabela 3- Escore de prognóstico FACED .....	37
Tabela 4- Escore de prognóstico E-FACED.....	37
Tabela 5- Dados clínicos e funcionais na avaliação basal, n = 145.....	57
Tabela 6- Dados de infecção crônica bacteriana na avaliação basal .....	58
Tabela 7- Tratamentos utilizados nos 12 meses prévios a avaliação basal .....	59
Tabela 8- Etiologias das bronquiectasias.....	60
Tabela 9- Escores prognósticos E-FACED e BSI .....	61
Tabela 10- Capacidade de exercício avaliada pelo TCPE e pelo ISWT.....	62
Tabela 11- Teste de correlação de Spearman entre variáveis numéricas de exercício da avaliação basal e variação anual de VEF <sub>1</sub> .....	64
Tabela 12- Teste de correlação de Spearman entre as demais variáveis numéricas da avaliação basal e variação anual de VEF <sub>1</sub> .....	65
Tabela 13- Associação entre variáveis categóricas da avaliação basal e variação anual de VEF <sub>1</sub> .....	65
Tabela 14 - Frequências de exacerbações e hospitalizações no ano anterior à avaliação basal e à visita de 1 ano .....	66
Tabela 15- Correlações de Spearman entre variáveis numéricas de exercício da avaliação basal e quantidade de exacerbações no 1º ano da Coorte.....	67
Tabela 16- Correlações de Spearman entre as demais variáveis numéricas da avaliação basal e quantidade de exacerbações no 1º ano da Coorte.....	68

Tabela 17- Associação entre variáveis categóricas e frequência de exacerbações no 1º ano da Coorte.....	68
Tabela 18- Associação entre variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI e frequência de exacerbações no 1º ano da Coorte .....	69
Tabela 19- Associação entre variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI e frequência de exacerbações no 1º ano da Coorte (continuação).....	70
Tabela 20 - Modelo de Poisson para o desfecho exacerbações no 1º ano.....	71
Tabela 21- Correlações de Spearman entre variáveis numéricas de exercício e quantidade de hospitalizações em 1 ano.....	72
Tabela 22- Correlações de Spearman entre as demais variáveis numéricas e quantidade de hospitalizações em 1 ano.....	72
Tabela 23- Associação entre variáveis categóricas e quantidade de hospitalizações em 1 ano .....	73
Tabela 24- Associação entre variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI e frequência de hospitalizações no 1º ano da Coorte.....	73
Tabela 25- Associação entre variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI e frequência de hospitalizações no 1º ano da Coorte (continuação).....	74
Tabela 26- Distribuição dos pacientes quanto ao número de internações no 1º ano.	75
Tabela 27- Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável $\dot{V}O_2$ pico como representante da capacidade de exercício e EFACED.....	75
Tabela 28- Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável $\dot{V}O_2$ pico como representante da capacidade de exercício e BSI .....	76
Tabela 29 -Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável $\dot{W}_{max}$ %pred como representante da capacidade de exercício.....	76

Tabela 30- Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável $\dot{W}_{max}$ %pred como representante da capacidade de exercício e BSI.....	76
Tabela 31- Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável ISWT distância percorrida como representante da capacidade de exercício. ....	77
Tabela 32- Associação do desfecho óbito/transplante em 3 anos em relação às variáveis de exercício coletadas na avaliação basal .....	78
Tabela 33- Associação do desfecho óbito/transplante em 3 anos em relação às demais variáveis coletadas na avaliação basal.....	79
Tabela 34- Modelo para o desfecho mortalidade considerando o ISWT em metros representando a capacidade de exercício.....	80
Tabela 35- Modelo para o desfecho mortalidade considerando a $\dot{W}_{max}$ %pred representando a capacidade de exercício.....	81
Tabela 36- Modelo de Cox para sobrevida avaliando ISWT com EFACED .....	87
Tabela 37- Modelo de Cox para sobrevida avaliando ISWT com BSI .....	87
Tabela 38- Modelo de Cox para sobrevida avaliando $\dot{W}_{max}$ %pred com EFACED87	
Tabela 39- Modelo de Cox para sobrevida avaliando $\dot{W}_{max}$ %pred com BSI.....	88
Tabela 40- Valores de sensibilidades e especificidades de acordo com os pontos de corte para ISWT.....	100
Tabela 41- Valores de sensibilidades e especificidades de acordo com os pontos de corte para $\dot{W}_{max}$ %pred .....	105

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Variação média de VEF <sub>1</sub> durante 3 anos, em ml/ano.....	63
--	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ciclo vicioso de fisiopatologia de bronquiectasias. Adaptado de Fuschillo et al. Eur Respir J, 2008.....	26
Figura 2- Descrição das avaliações realizadas a cada visita.....	47
Figura 3- Fluxo de pacientes durante o protocolo .....	56
Figura 4- Curva ROC relativa à variável ISWT .....	81
Figura 5- Curva ROC relativa à variável $\dot{V}_{max}$ %pred.....	82
Figura 6- Curva de Kaplan Meier com tempo de sobrevivência de acordo com a variável ISWT, usando o corte obtido na maximização da soma da sensibilidade e especificidade (Curvas ROC) .....	83
Figura 7- Curva de Kaplan Meier com tempo de sobrevivência de acordo com a variável $\dot{V}_{max}$ %pred usando o corte obtido na maximização da soma da sensibilidade e especificidade (Curvas ROC) .....	84
Figura 8- Curva de Kaplan Meier com tempo de sobrevivência de acordo com a variável EFACED.....	85
Figura 9- Curva de Kaplan Meier com tempo de sobrevivência de acordo com a variável BSI.....	86

## RESUMO

Rached SZ. Avaliação de capacidade de exercício como preditor de declínio de função pulmonar, exacerbações, hospitalizações e mortalidade em um e três anos em adultos com bronquiectasias não-fibrose cística [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** Bronquiectasia é uma doença crônica caracterizada por dilatações brônquicas associadas a tosse produtiva e infecções respiratórias de repetição. Existe grande heterogeneidade na literatura quanto às etiologias em diferentes populações, com evolução clínica também variada. Em outras doenças pulmonares, estudos demonstraram que a capacidade ao exercício é um importante preditor de gravidade e mortalidade. No entanto, estudos avaliando esta associação em pacientes com bronquiectasia são escassos.

**Objetivos:** Avaliar se capacidade de exercício, medida pelo teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) e pelo incremental shuttle walk test (ISWT), é um preditor de gravidade para pacientes com bronquiectasias, avaliando frequência de exacerbações e hospitalizações em 1 ano e declínio de função pulmonar e mortalidade em 3 anos.

**Métodos:** Coorte de adultos portadores de bronquiectasias, clinicamente estáveis, com seguimento prospectivo de 3 anos (3 visitas). Na avaliação basal, foram coletados dados clínicos e microbiológicos e realizados espirometria, TCPE e ISWT. Nas visitas de 1 e 3 anos, foram realizadas avaliações clínicas, incluindo número de exacerbações e internações nos últimos 12 meses, espirometria e avaliação de óbito / transplante.

**Resultados:** Foram incluídos 145 pacientes portadores de bronquiectasias, com média de idade  $45,79 \pm 14,33$  anos, 57,9% do sexo feminino, mediana de volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) de 49,17 por cento do predito (%pred), 44,8% com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. A principal etiologia foi idiopática (40,7%), seguida de pós infecciosas (17,2%) e discinesia ciliar (15,2%). No TCPE basal, encontrou-se mediana de consumo de oxigênio no pico do exercício de 16,95 (intervalo interquartis – IQR 13,63 – 20,53) ml/kg/min e carga máxima ( $\dot{W}_{max}$ ) médio de  $64,21 \pm 23,88$  %pred, enquanto a mediana de distância caminhada no ISWT foi 468,15 (IQR 376,88 – 569,05) metros. Não houve correlação entre as variáveis de capacidade de exercício e os desfechos de exacerbação e hospitalização em 1 ano, sequer declínio de VEF<sub>1</sub> em 3 anos. A taxa de mortalidade ou transplante em 3 anos foi de 14,5% (16 óbitos,

5 transplantes). Todas as variáveis de exercício se correlacionaram a mortalidade/transplante. Na análise multivariada, observou-se que os pacientes com 10 unidades a mais de  $\dot{V}_{max}$  %pred apresentam 57% a menos de chance de óbito/transplante ( $1 - e^{-0,084*10} = 1 - 0,43$ ,  $p = 0,001$ ). O ISWT também se associou ao desfecho, de forma que a cada 10 metros a mais caminhada no ISWT, há redução de 14% na chance de óbito/transplante ( $1 - e^{-0,015*10} = 1 - 0,86$ ,  $p\text{-valor} < 0,001$ ). Foram obtidas as curvas ROC em relação ao desfecho óbito/transplante, definindo-se pontos de corte para  $\dot{V}_{max}$  %pred de 49,41% (especificidade 83,7%, sensibilidade de 90,0%) e para ISWT de 287,9 metros (especificidade de 90,3%, sensibilidade de 71,4%). Conclusão: Para pacientes com bronquiectasias, a capacidade de exercício, medida por  $\dot{V}_{max}$  no TCPE e distância caminhada no ISWT, é preditora de mortalidade/ transplante em 3 anos. No entanto, a capacidade de exercício não prediz exacerbações, hospitalizações ou declínio de função pulmonar.

Descritores: Bronquiectasia. Transtornos da motilidade ciliar. Tolerância ao exercício. Teste de esforço. Testes de função respiratória. Exacerbação dos sintomas. Hospitalização. Mortalidade.

## ABSTRACT

Rached SZ. Exercise capacity as a predictor of lung function decline, exacerbations, hospitalizations, and mortality in one and three years for adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**Introduction:** Bronchiectasis is a chronic disease characterized by bronchial dilatations with productive cough and recurrent respiratory infections. It is a heterogeneous disease, with many etiologies and different possible clinical courses. In other lung diseases, studies have shown that exercise capacity is an important predictor of severity and mortality. However, few studies evaluated this association in patients with bronchiectasis.

**Objectives:** To assess whether exercise capacity, measured by cardiopulmonary exercise test (CPET) and incremental shuttle walk test (ISWT), is a predictor of severity for patients with bronchiectasis, assessing frequency of exacerbations and hospitalizations after 1 year and lung function decline and mortality after 3 years. **Methods:** Cohort of clinically stable adults with bronchiectasis, with a prospective follow-up of 3 years (3 evaluations). At baseline, clinical and microbiological data were collected and spirometry, CPET and ISWT were performed. At the 1-year and 3-years evaluations, clinical data was collected, including number of exacerbations and hospitalizations in the past 12 months, spirometry, and death/transplant assessment. **Results:** 145 patients with bronchiectasis were included, with a mean age of  $45.79 \pm 14.33$  years, 57.9% female, median forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) of 49.17% of predicted values (%pred), 44.8% had chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*. The main etiology was idiopathic (40.7%), followed by post-infectious (17.2%) and ciliary dyskinesia (15.2%). At baseline CPET, the median exercise peak oxygen consumption was 16.95 (interquartile range – IQR 13.63 – 20.53) ml/kg/min and the mean maximal workload ( $\dot{W}_{max}$ ) of 64.21 was  $\pm 23.88$  %pred, while the median distance walked on the ISWT was 468.15 (IQR 376.88 – 569.05) meters. There was no correlation between the exercise capacity variables and the outcomes of exacerbation and hospitalization at 1 year, nor decline in FEV<sub>1</sub> at 3 years. The 3-year mortality or transplant rate was 14.5% (16 deaths, 5 transplants). All exercise variables correlated with mortality/transplantation. In the multivariate analysis, it was observed that patients with 10 units more than  $\dot{W}_{max}$  %pred had a 57% lower chance of death/transplantation ( $1 - e^{-0,084*10} = 1 - 0,43$ ,  $p = 0,001$ ).

The ISWT was also associated with the outcome, so that for every 10 meters more walked on the ISWT, there is a 14% reduction in the chance of death/transplantation ( $1 - e^{-0,015*10} = 1 - 0,86$ , p-value  $< 0,001$ ). For the death/transplant outcome, ROC curves were used to define cut-off points for  $\dot{V}_{max}$  %pred of 49.41% (specificity 83.7%, sensitivity of 90.0%) and for ISWT of 287.9 meters (90.3% specificity, 71.4% sensitivity). Conclusion: For patients with bronchiectasis, exercise capacity, measured by  $\dot{V}_{max}$  on CPET and distance walked on ISWT, is a predictor of mortality/transplantation after 3 years. However, exercise capacity does not predict exacerbations, hospitalizations, or decline in lung function.

Descriptors: Bronchiectasis. Ciliary motility disorders. Exercise tolerance. Exercise test. Respiratory function tests. Symptom flare up. Hospitalization. Mortality.

## ***1 Introdução***

---

## **1. Introdução**

### **1.1. Bronquiectasias**

Bronquiectasia é uma doença crônica caracterizada por dilatações brônquicas permanentes associadas a tosse produtiva e infecções respiratórias de repetição<sup>1</sup>. Diferentes etiologias podem levar ao desenvolvimento de bronquiectasias, sendo a Fibrose Cística (FC) a mais amplamente estudada. Nos últimos anos cresceu o interesse no estudo das bronquiectasias não-fibrose cística, diante do diagnóstico mais frequente e do relevante impacto em custos, qualidade de vida e mortalidade<sup>2</sup>.

Seguindo novas tendências da literatura, bronquiectasias não-fibrose cística serão referidas neste texto apenas como bronquiectasias<sup>3</sup>.

### **1.2. Epidemiologia**

A real prevalência de bronquiectasias no Brasil não é conhecida, sendo provavelmente uma doença subdiagnosticada. Estima-se que a prevalência seja entre 42 e 566 casos por 100.000 habitantes, variando em diferentes países, com maior prevalência em mulheres e idosos<sup>4,5,6</sup>.

Acredita-se que o número de casos novos vem crescendo, associado a fatores como: maior disponibilidade de tomografias para diagnóstico, aumento da expectativa de

vida e surgimento de novas causas de alta prevalência, como síndromes de imunodeficiência, complicações de transplantes ou uso de imunossupressores. Em países com boas condições socioeconômicas têm ocorrido uma diminuição de bronquiectasias por causas pós-infecciosas, porém em países em desenvolvimento a prevalência desta etiologia ainda é alta. No Brasil temos poucos dados, porém sugere-se que a etiologia pós-infecciosa ainda é a principal causa<sup>7</sup>. Informações obtidas pelo DATASUS a respeito de internações hospitalares com CID-10 de bronquiectasias em 2013 mostram uma taxa de internação de 0,9 para cada 100mil habitantes e taxa de mortalidade de 0,2 para cada 100 mil habitantes<sup>8</sup>.

Estudos demonstram altos custos para tratamento de bronquiectasias, que se tornam ainda maiores em pacientes mais graves (pior função pulmonar, idosos, colonização por *Pseudomonas aeruginosa*)<sup>9,10,11</sup>. No Brasil, dados do DATASUS revelam que em 2017 mais de 1,7 milhões de reais foram gastos em internações por bronquiectasias<sup>12</sup>.

Estudos demonstram altos custos para tratamento de bronquiectasias, que se tornam ainda maiores em pacientes mais graves (pior função pulmonar, idosos, colonização por *Pseudomonas aeruginosa*)<sup>13,14,15</sup>. No Brasil, dados do DATASUS revelam que em 2017 mais de 1,7 milhões de reais foram gastos em internações por bronquiectasias<sup>16</sup>.

### 1.3. Etiologias

Bronquiectasias podem ser decorrentes de diversas etiologias e sua frequência depende de aspectos geográficos, existindo grande heterogeneidade na literatura. O diagnóstico etiológico nem sempre é simples, sendo descrito em até 50% dos casos. No entanto, sua determinação permite tratamentos específicos ou definições prognósticas em cerca de 15% dos casos<sup>17</sup>. A Tabela 1 apresenta algumas das principais etiologias descritas na literatura<sup>18,19,20</sup>.

**Tabela 1-** Principais etiologias de bronquiectasias

---

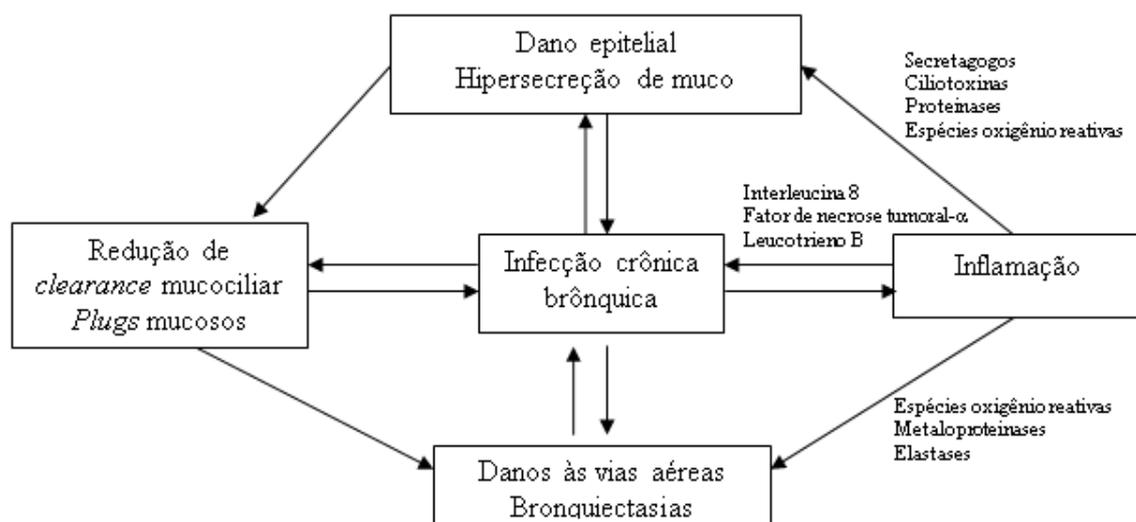
#### **Principais etiologias de bronquiectasias não-Fibrose Cística**

---

- Pós-infecciosa, incluindo micobacterioses, pneumonias, sarampo
  - Discinesia ciliar
  - Doenças autoimunes, como artrite reumatóide e síndrome de Sjögren
  - Imunodeficiências, como infecção por vírus da imunodeficiência humana, imunodeficiência comum variável, síndrome de Job
  - Doença inflamatória intestinal
  - Doenças do tecido conectivo, como síndrome de Mounier-Khun, doença de Marfan, síndrome de Williams-Campbell
  - Aspiração e refluxo gastroesofágico
  - Pneumopatias crônicas como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica
  - Deficiência de alfa-1-antitripsina
  - Aspergilose broncopulmonar alérgica
-

## 1.4. Fisiopatologia

O desenvolvimento de bronquiectasias envolve um complexo ciclo vicioso entre função mucociliar, infecção, inflamação e danos às vias aéreas. Diferentes etiologias desencadeiam este ciclo vicioso por diferentes fatores<sup>21</sup>. Alterações do sistema mucociliar facilitam a infecção crônica por bactérias, com consequente aumento de inflamação neutrofílica. Por desbalanço entre citocinas pró e anti-inflamatórias, ocorrem danos estruturais nas vias aéreas, o que leva a comprometimento progressivo do *clearance* mucociliar. Com a evolução do processo inflamatório e as alterações de paredes brônquicas pode ocorrer aumento de proliferação arterial brônquica e malformações arteriovenosas<sup>22,23</sup> (Figura 1). Estudos mostram que a inflamação crônica tem impacto sistêmico e tem sido alvo de estudos para novas linhas de tratamento<sup>24</sup>.



**Figura 1-** Ciclo vicioso de fisiopatologia de bronquiectasias. Adaptado de Fuschillo et al. Eur Respir J, 2008<sup>25</sup>.

### **1.5. Diagnóstico**

O diagnóstico das bronquiectasias envolve a presença de sintomas e a confirmação tomográfica das dilatações brônquicas. É essencial a presença de quadro clínico compatível, não apenas a alteração tomográfica. Como dito previamente, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem ser etiologias da doença bronquiectásica, porém também podem apresentar dilatações brônquicas em tomografia sem o quadro clínico bronquiectásico. Entre outros diagnósticos diferenciais, devemos considerar especialmente bronquiectasias decorrentes de FC e bronquiectasias de tração por doenças intersticiais<sup>26</sup>.

### **1.6. Quadro Clínico**

A principal manifestação crônica da doença é tosse produtiva (80-100%), seguida de dispneia aos esforços (60-73%) e hemoptise (31-52%). A presença de hemoptise pode ser uma complicação importante e potencialmente fatal. No entanto, lavos de sangue na expectoração são comuns, especialmente em exacerbações e não requer tratamento adicional à antibioticoterapia<sup>27</sup>.

Sintomas sistêmicos também podem estar presentes, como febre, fadiga ou perda de peso, secundários a inflamação crônica. Muitos pacientes apresentam também rinossinusite. Ao exame físico, encontramos crepitações (68-78%), roncos (44-50%) e sibilos (20-44%). Baqueteamento digital aparece em cerca de 3 a 24% casos<sup>28,29,30,31</sup>.

Como parte importante do quadro clínico, devemos avaliar as comorbidades presentes, que são comum e podem ter impacto em função pulmonar, frequência de exacerbações e hospitalizações, qualidade de vida e sobrevida<sup>32</sup>. McDonnell MJ et al<sup>33</sup>. avaliaram 986 pacientes com bronquiectasias e encontraram 34,3% de refluxo gastroesofágico, 27,5% de hipertensão arterial sistêmica, 20,1% de dislipidemia, 15,9% de osteoporose, 9,3% de depressão e 8,4% de ansiedade. Novos estudos trazem evidências de que a inflamação sistêmica aumenta o risco cardiovascular, que por sua vez aumenta o risco de complicações e mortalidade nesta população<sup>34,35</sup>.

### **1.7. Exacerbações infecciosas**

As exacerbações infecciosas são frequentes, com grande variabilidade de gravidade. Na maioria dos casos há aumento de tosse (88%) e mudança nas características do escarro (67%). Febre e dor pleurítica acontecem em menor frequência (28% e 4,3%, respectivamente). Em cerca de 3% dos casos podem surgir escarros hemoptóicos. Nas exacerbações mais leves o diagnóstico pode ser difícil, já que esses pacientes são cronicamente supurativos e dispneicos. Nos casos mais graves, esses sintomas encontram-se intensificados, podendo apresentar taquipneia, uso de musculatura acessória e piora aguda de hipoxemia ou hipercapnia<sup>36,37</sup>.

A presença de exacerbações frequentes está associada a perda de função pulmonar, de qualidade de vida e maiores custos em saúde e mortalidade<sup>38,39</sup>. Chalmers JD et al.<sup>40</sup> utilizou uma coorte europeia com 10 países e 2572 pacientes e avaliou preditores de futuras exacerbações. O principal fator de risco encontrado foi a presença

de exacerbações prévias, além de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Haemophilus influenzae*, função pulmonar, extensão radiológica e presença de DPOC.

Martinez-García MA et al.<sup>41</sup> avaliou 651 pacientes de uma coorte com 6 centros da América Latina e definiu como “fenótipo exacerbador” pacientes com ao menos 2 exacerbações ou 1 internação por ano por bronquiectasias. Esta descrição de fenótipo apresentou poder preditivo para mortalidade em 5 anos, independente de outros fatores de gravidade inicial dos pacientes.

Diante da importância clínica, a frequência de exacerbações é utilizada como desfecho de ensaios clínicos para novos tratamentos em bronquiectasias<sup>42,43,44,45</sup>.

## **1.8. Radiologia**

Diante de um paciente com suspeita clínica de bronquiectasias, é necessário um exame de imagem para confirmação das dilatações brônquicas. A radiografia de tórax tem baixa sensibilidade e especificidade para diagnóstico e seu uso deve ser restrito a investigações de urgência por possíveis complicações. A tomografia computadorizada torácica é o exame padrão ouro para o diagnóstico de bronquiectasias e os critérios utilizados são<sup>46</sup>:

- Diâmetro brônquico interno maior do que 1,5 vezes o diâmetro da artéria pulmonar adjacente (anel em sinete);
- Ausência de redução gradual do diâmetro brônquico de regiões centrais para periferia;

- Visualização de brônquio na periferia de 1-2 cm a partir da pleura parietal.

Outros possíveis achados são espessamento de paredes brônquicas, nódulos centrolobulares e atenuação em mosaico por aprisionamento aéreo<sup>47</sup>.

## **1.9. Função Pulmonar**

A alteração mais frequentemente encontrada na prova de função pulmonar é o distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), podendo ser associado à diminuição da capacidade vital forçada (CVF) por aprisionamento aéreo. Em casos de doença avançada, com presença de extensas áreas de destruição de arquitetura de parênquima pulmonar, podemos encontrar também distúrbios restritivos ou mistos<sup>48</sup>. Em um estudo realizado recentemente em nosso centro com 114 pacientes, 83% apresentavam DVO, com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) médio de 48,5% do predito. Apenas 5% apresentavam função normal. Na pletismografia, 68% dos pacientes tinham aprisionamento aéreo<sup>49</sup>.

Hiperresponsividade brônquica é encontrada em 30 a 69% dos casos e a capacidade de difusão apresenta-se habitualmente normal ou com leve diminuição. King et al.<sup>50</sup> descreveram um declínio de VEF<sub>1</sub> de 49 ml por ano em portadores de bronquiectasia, enquanto em pessoas sem patologia pulmonar a perda varia de 20 a 30 ml por ano, a depender da faixa etária<sup>51</sup>.

Estudos mostram que a perda de função pulmonar está associada a extensão das bronquiectasias, presença de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e exacerbações frequentes<sup>52,53</sup>

### 1.10. Microbiologia

A infecção crônica brônquica, antes chamada de colonização, faz parte da fisiopatologia do desenvolvimento de bronquiectasias. O conhecimento desta flora bacteriana é essencial para determinação de prognóstico, influenciando o tratamento contínuo e de exacerbações. Para tal, são realizadas culturas secreções respiratórias de rotina, sendo o escarro o principal material coletado para adultos com bronquiectasias. Bactérias frequentemente encontradas são *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis* e *Staphylococcus aureus*<sup>54</sup>.

Há fortes evidências na literatura de que a infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* leva a aumento na frequência de exacerbações e hospitalizações, piora de função pulmonar, qualidade de vida e maior mortalidade<sup>55</sup>. A definição de infecção crônica varia na literatura, sendo que a mais frequentemente usada é a presença de um mesmo patógeno em 2 ou mais culturas, distantes entre si por ao menos 3 mês, em um período de 12 meses<sup>56</sup>. A taxa de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* varia na literatura entre 9 e 31%<sup>57</sup>. Em estudo prévio em nosso centro, encontramos uma prevalência de 29,7%<sup>58</sup>.

### **1.11. Qualidade de vida**

Pacientes com bronquiectasias podem apresentar menor qualidade de vida do que a população em geral. A qualidade de vida destes pacientes está relacionada a dispneia, menor valor de VEF<sub>1</sub>, volume de expectoração diário e frequência de exacerbações<sup>59,60</sup>.

### **1.12. Capacidade de Exercício**

Pacientes com pneumopatias crônicas frequentemente apresentam limitações ao exercício, muitas vezes com impacto em suas atividades diárias. A avaliação de capacidade de exercício é bastante utilizada em estudos para compreensão de seu impacto em morbimortalidade e resposta às intervenções<sup>61</sup>. Pacientes com bronquiectasias frequentemente apresentam força muscular periférica e capacidade de exercício menor que a população em geral, com conseqüente menor atividade física diária e pior qualidade de vida<sup>62,63,64</sup>.

A capacidade de exercício em portadores de bronquiectasias está associada à idade, extensão de alterações tomográficas, dispneia, função pulmonar e força muscular<sup>65,66</sup>.

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), realizado em esteira ergométrica ou cicloergômetro, associado à medida dos gases expirados, é considerado padrão-ouro para avaliação da tolerância ao exercício<sup>67</sup>. Poucos estudos avaliaram o TCPE em

pacientes com bronquiectasias. Koulouris et al<sup>68</sup>. avaliaram a capacidade de exercício pela carga máxima ( $\dot{W}_{max}$ ) atingida no TCPE (n = 23), sendo que esta foi significativamente inferior nos pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (n = 6,  $55 \pm 7\%$  do previsto) em relação aos não infectados (n = 17,  $83 \pm 14\%$  do previsto). Um outro estudo<sup>69</sup>, publicado pelo nosso grupo, comparou o TCEP em bronquiectásicos e controles saudáveis, encontrando um consumo de oxigênio máximo ( $\dot{V}O_{2pico}$ ) médio de  $17,6 \pm 6,2$  (ml/kg/min) comparado a  $24,0 \pm 7,4$  (ml/kg/min), e  $\dot{W}_{max}$  média de  $77 \pm 39$  W vs  $130 \pm 51$  W, ambas variáveis com  $p < 0,001$ . A média de consumo de oxigênio máximo em porcentagem do valor predito ( $\dot{V}O_{2pico} \%pred$ )  $62 \pm 15$  para bronquiectasias vs  $81 \pm 17$ , e  $\dot{W}_{max} \% pred$   $65 \pm 24$  vs  $94 \pm 20$ .

Apesar de o TCPE ser padrão ouro para avaliação de capacidade de exercício, sua disponibilidade clínica é limitada. Testes de caminhada de campo, como o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), o teste de caminhada de resistência (em inglês, *endurance shuttle walk test*) e o teste de caminhada com carga progressiva (em inglês, *incremental shuttle walk test*, ISWT), são, portanto, frequentemente usados para a avaliação funcional de pneumopatas.

Diversos estudos avaliaram o uso de ISWT para portadores de bronquiectasias. Em estudo publicado por nosso grupo, encontramos que o ISWT é confiável e representa a capacidade funcional em bronquiectásicos comparado ao TCPE, com a distância caminhada correlacionando-se com a  $\dot{W}_{max}$  ( $r = 0,82$ ),  $\dot{V}O_{2pico}$  ( $r = 0,72$ ), número de passos por dia ( $r = 0,61$ ) e dispneia ( $r = -0,69$ ). Além disso, o ISWT induziu maior queda de saturação de pulso de oxigênio ( $SpO_2$ ) que o TCPE<sup>70</sup>. A diferença mínima clinicamente significativa proposta foi de 57 metros. Cartlidge et al.<sup>71</sup> validaram o ISWT como desfecho clínico para portadores de bronquiectasias, avaliando confiabilidade, validade e

responsividade do teste, e propondo uma diferença mínima clinicamente significativa de 5% da porcentagem do valor predito. Lee et al.<sup>72</sup> determinaram a diferença mínima clinicamente significativa para o ISWT em bronquiectásicos como 35 metros, enquanto Walsh et al.<sup>73</sup> considerou 58 metros. Estas variações encontradas em relação a diferença mínima clinicamente significativa provavelmente é consequência da heterogeneidade de populações e de diferentes metodologias.

Jose et al.<sup>74</sup> compararam 139 portadores de bronquiectasias com 49 indivíduos saudáveis, semelhantes em relação a idade, gênero e IMC. O grupo pneumopatia (média de idade  $45 \pm 1$  anos, VEF1  $54 \pm 25\%$  pred) apresentou ISWT com média de  $455 \pm 152$  metros, enquanto o grupo saudável,  $681 \pm 209$  metros ( $p < 0,001$ ). Outro estudo publicado por Cakmak et al.<sup>75</sup> também comparou pacientes com bronquiectasias vs saudáveis, também semelhantes em idade, gênero e IMC. O grupo com bronquiectasias (média de idade  $38,3 \pm 17,0$  anos e VEF1 médio  $69,2 \pm 19,9\%$  predito) apresentou média de ISWT  $592 \pm 194$  m vs  $882 \pm 181$  m ( $p < 0,001$ ).

### **1.13. Mortalidade e escores prognósticos multidimensionais**

Diversos estudos avaliaram os determinantes de mortalidade em pacientes com bronquiectasias. Onen et al.<sup>76</sup> avaliaram prospectivamente 98 casos, com 16 óbitos ao final de 4 anos. Índice de massa corpórea (IMC) e dispneia aferida pela escala do Medical Research Council (MRC) foram determinantes de mortalidade, com risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) respectivamente: 0,71 (IC 95% 0.61–0.83) e 5,73 (IC 95% 2.55–12.85), ambos com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Loebinger et al.<sup>77</sup>

seguiram 91 pacientes por 13 anos com óbito de 29,7% dos casos. Fatores associados encontrados foram: qualidade de vida, infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, relação entre volume residual e capacidade pulmonar total (aprisionamento aéreo) e medida de difusão de monóxido de carbono.

Posteriormente, Goeminne et al.<sup>78</sup> avaliaram 245 pacientes prospectivamente encontrando maior mortalidade em pacientes de maior idade com razão de risco (em inglês, hazard ratio, HR) de 1.045 ( $p = 0,004$ ), maior número de lobos acometidos (HR de 1.53;  $p = 0,009$ ) e quando havia diagnóstico de DPOC associado (HR de 2.12;  $p = 0.038$ ).

Recentemente, dois escores de gravidade multidimensionais foram desenvolvidos por diferentes grupos: Bronchiectasis Severity Index (BSI – **Error! Reference source not found.**)<sup>79</sup> e FACED (Tabela 3)<sup>80</sup>. Apenas o escore FACED foi validado para a população da América Latina<sup>81</sup>.

O escore de FACED encontrou como fatores de risco de mortalidade para mortalidade em 5 anos: idade [odds ratio (OR) de 1,08; IC 95% 1,01-1,08;  $p = 0,004$ ], dispneia medida pela escala do Medical Research Council modificada (mMRC) (OR de 2,42; 0,94-0,97;  $p = 0,0001$ ), lobos acometidos (OR de 1,41; IC 95% 1,07-1,86;  $p = 0,016$ ), e infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (OR de 1,95; IC 95% 1,01-3,76;  $p = 0,045$ ). Posteriormente, foi adicionado ao escore o histórico de uma hospitalização no ano anterior, tornando-se o E-FACED<sup>82</sup>, mostrado na

Tabela 4 (OR de 1,77; IC 95% 1,22-2,61;  $p = 0,03$ ). O E-FACED é categorizado em leve (0-3 pontos), moderado (4-6 pontos) e grave (7-9 pontos).

**Tabela 2-** Escore de prognóstico Bronchiectasis Severity Index

Variável	Valor	Pontos
Idade (anos)	< 50	0
	50-69	2
	70-79	4
	≥ 80	6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	< 18,5	2
	≥ 18,5	0
VEF <sub>1</sub> (% pred)	> 80	0
	50-80	1
	30-49	2
	< 30	3
Hospitalização por exacerbação nos últimos 2 anos	Não	0
	Sim	5
Exacerbação nos últimos 12 meses	Até 2	0
	3 ou mais	2
	1-3 (0-2)	0
MRC (mMRC)	4 (3)	2
	5 (4)	3
Infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Não	0
	Sim	3
Infecção crônica por outros microrganismos	Não	0
	Sim	1
Extensão Radiológica: ≥ 3 lobos acometidos ou bronquiectasias císticas	Não	0
	Sim	1

**Tabela 3-** Escore de prognóstico FACED

Variável	Valor	Pontos
VEF <sub>1</sub> (% pred)	≥ 50%	0
	< 50%	2
Idade (anos)	< 70	0
	≥ 70	2
Infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sim	1
	Não	0
Número de lobos acometidos	1-2	0
	> 2	1
mMRC	0-2	0
	3-4	1

**Tabela 4-** Escore de prognóstico E-FACED

Variável	Valor	Pontos
≥ 1 internação nos últimos 12 meses	Não	0
	Sim	2
VEF <sub>1</sub> (% pred)	≥ 50%	0
	< 50%	2
Idade (anos)	< 70	0
	≥ 70	2
Infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sim	1
	Não	0
Número de lobos acometidos	1-2	0
	> 2	1
mMRC	0-2	0
	3-4	1

#### 1.14. Racional do estudo

Conforme exposto anteriormente, bronquiectasia é uma doença complexa e heterogênea. Diferenças entre etiologias, presença de comorbidades, inflamação sistêmica e microbiologia trazem variado impacto para sintomas, frequência de exacerbações, função pulmonar, qualidade de vida e sobrevida nestes pacientes. Diante disso, é essencial identificar fatores preditivos e de seguimento para determinar o melhor manejo. Os escores multidimensionais existentes não avaliam toda a variabilidade e as particularidades desta doença. Neste cenário, a medida de capacidade de exercício ganha destaque por avaliar em conjunto aspectos pulmonares, cardiológicos, musculares e inflamatórios sistêmicos.

Para pacientes portadores de DPOC, estudos demonstraram que a capacidade ao exercício é um importante preditor de gravidade e mortalidade. Kim et al.<sup>83</sup>, em um estudo com 185 pacientes, demonstrou que o grupo com queda de SpO<sub>2</sub> maior do que 4% ou SpO<sub>2</sub> abaixo de 90% no TC6M teve maior queda de VEF<sub>1</sub> em 3 anos (11,6 vs 33,8 ml/ano, p = 0,006). Moberg et al.<sup>84</sup> encontraram no ISWT um preditor de hospitalizações nestes pacientes, tanto por exacerbação quanto por outras causas, além de preditor de mortalidade. Em um estudo com 365 casos de DPOC, Cote et al.<sup>85</sup> demonstraram que o pico de  $\dot{V}O_2$  pico aferido por TCPE está associado à mortalidade (HR 0,971, IC 95% 0,959 - 1,0; p 0,050). Oga et al.<sup>86</sup> confirmaram esta informação, com um RR 0,995 (IC 95% 0,993–0,998; p=0.0001). Pinto-Plata et al.<sup>87</sup> avaliaram se o TC6M seria um preditor de mortalidade nesta população, com um HR de 0,996 (IC 95% 0,993–0,999; 0,003).

Em pacientes portadores de FC, Nixon et al. em 1992<sup>88</sup> e descreveu 109 pacientes, de 7 a 35 anos seguidos por 08 anos. Pacientes com  $\dot{V}O_2$  pico < 68 % pred apresentavam

5,8 vezes mais vezes de risco de óbito que o grupo  $\geq 68$  % pred. Em relação a carga, aqueles com capacidade de exercício mais baixa, definida como  $\dot{W}_{\max} \leq 73$  % pred, tinham risco 3 vezes maior de óbito do que o grupo com  $\dot{W}_{\max} > 92$  % pred.

Em pacientes portadores de bronquiectasias, poucos estudos avaliaram exercício e prognóstico. Huang Hy et al.<sup>89</sup> avaliou 66 casos em um corte transversal, observando a associação entre queda de SpO<sub>2</sub> durante o TC6M e osteoporose. Pacientes com queda de SpO<sub>2</sub> maior que 10% ou SpO<sub>2</sub> mínima menor de 88% no TC6M tinham mais osteoporose que aqueles sem dessaturação (82% vs 42%,  $p < 0,01$ ). Blakney et al.<sup>90</sup> avaliou retrospectivamente 300 portadores de bronquiectasias, 72% mulheres, média de idade 62 (IQR 50–69) anos, VEF<sub>1</sub> 72.5 (58–86.2) e TC6M 505 (441.5–576.8). A análise multivariada encontrou que TC6M prediz mortalidade, com HR 0,938, 95% CI 0.896–0.981.

Que seja do nosso conhecimento, nenhum estudo de coorte prospectiva investigou se a capacidade de exercício, avaliada pelo TCPE e pelo ISWT, é capaz de prever declínio de função pulmonar, exacerbações, hospitalizações e mortalidade.

***2 Hipótese***

---

## 2. Hipótese

A capacidade de exercício (medida por TCPE e por ISWT) é um preditor de declínio de função pulmonar, exacerbações, hospitalizações e mortalidade em 1 e 3 anos para pacientes portadores de bronquiectasias.

### ***3 Objetivos***

---

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo Primário**

Avaliar se capacidade de exercício (medida pelo  $\dot{V}O_2$  pico e  $\dot{W}$ max TCPE e pela distância percorrida no ISWT) é um preditor de declínio de função pulmonar (medido por  $VEF_1$ ) em 3 anos para pacientes portadores de bronquiectasias.

#### **3.2. Objetivos Secundários**

- Avaliar se a capacidade de exercício (medida pelo  $\dot{V}O_2$  pico e  $\dot{W}$ max no TCPE e pela distância percorrida no ISWT) é um preditor de exacerbação e hospitalização em 1 ano para pacientes portadores de bronquiectasias.
- Avaliar se a capacidade de exercício (medida pelo  $\dot{V}O_2$  pico e  $\dot{W}$ max no TCPE e pela distância percorrida no ISWT) é um preditor de sobrevida e mortalidade ou transplante pulmonar em 3 anos para pacientes portadores de bronquiectasias.



## **4. Métodos**

### **4.1. População**

Pacientes em seguimento regular no ambulatório de bronquiectasias da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **4.2. Critérios de inclusão**

- a) Idade acima de 18 anos;
- b) Diagnóstico de bronquiectasias confirmado por tomografia computadorizada de tórax<sup>91</sup>;
- c) Diagnóstico clínico de bronquiectasias, caracterizado por tosse produtiva crônica com duração de quatro semanas ou episódios recorrentes, com dois ou mais episódios em oito semanas<sup>92</sup>;
- d) Estabilidade clínica nas últimas 4 semanas (sem piora dos sintomas de tosse, aumento no volume ou mudança na purulência da secreção e/ou dispneia por mais de 2 dias consecutivos);
- e) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### **4.3. Critérios de exclusão**

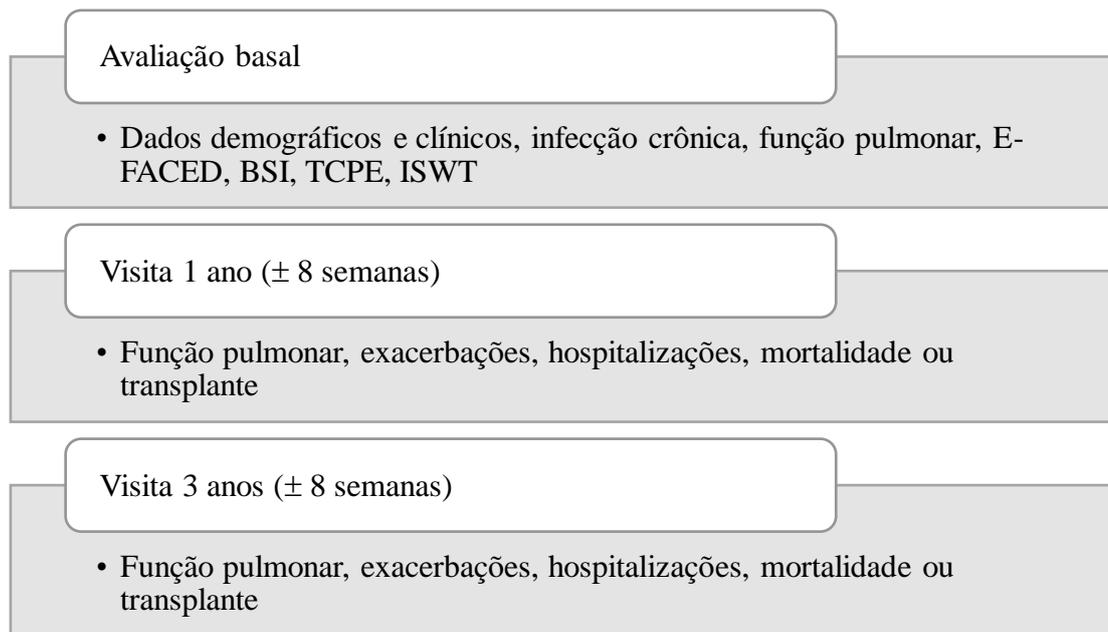
- a) Diagnóstico de FC, Asma, DPOC ou Fibrose Pulmonar;
- b) Tabagismo prévio ou atual maior do que 10 anos-maço;
- c) Incapacidade de realizar os testes propostos por limitação musculoesquelética;

#### **4.4. 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 (SDC 4323/15/150) e está registrado na plataforma internacional ClinicalTrials.gov (NCT02208830).

#### **4.5. Delineamento do estudo**

Coorte prospectiva em centro único, com 3 visitas: 0, 1 e 3 anos (Figura 2). Para as visitas de 1 ano e 3 anos após avaliação inicial foi permitido uma variação em 8 semanas. O paciente deveria estar estável clinicamente nas 4 semanas anteriores a visita.



**Figura 2-** Descrição das avaliações realizadas a cada visita

#### 4.6. Desfechos

a) Declínio de função pulmonar:

As espirometrias foram realizadas no equipamento ULTIMA CPX (MedGraphics Corporation®, St. Paul, MN, USA) com um pneumotacógrafo previamente calibrado. Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados foram os recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria<sup>93</sup>. Todos os pacientes realizaram as manobras após broncodilatador (salbutamol 400  $\mu$ cg via inalatória).

Os exames foram classificados de acordo com o distúrbio ventilatório e foram avaliados CVF e VEF<sub>1</sub> expresso em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população brasileira<sup>94</sup>.

Para o cálculo de declínio de função pulmonar, foi utilizada a variação de VEF<sub>1</sub> em ml por ano e obtida a média. A variação de VEF<sub>1</sub> foi apenas obtida para pacientes que apresentavam 3 espirometrias (basal, 1º e 3º ano).

b) Exacerbações e hospitalizações:

O número de exacerbações e hospitalizações foi questionado ao paciente durante as visitas, além de checadas informações do prontuário como complementação.

c) Sobrevida e mortalidade:

A mortalidade foi considerada independente da causa. Pacientes que realizaram transplante foram somados aos óbitos para as análises, como um desfecho único “óbito ou transplante pulmonar” (óbito/transplante).

#### **4.7. Avaliações**

a) Dados demográficos e clínicos:

Foram coletadas informações sobre idade, gênero, IMC, dispneia (mMRC95), etiologia das bronquiectasias, número de exacerbações e hospitalizações por causa respiratória nos últimos 12 meses, tratamentos realizados nos últimos 12 meses.

b) Infecção Crônica por *Pseudomonas aeruginosa*:

Definida como mais de 50% das culturas de escarro de vigilância dos últimos 2 anos positiva para este patógeno ou 1 cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* cepa mucóide;

c) TCPE:

O teste foi realizado em um ciclo ergômetro de frenagem eletromagnética (Corival®, LODE B.V. Medical Technology Groningen – Netherlands) conectado a um sistema composto por módulo de análise de gases, acoplado a um módulo de fluxo/analizador de ondas e um microcomputador Breeze CardiO<sub>2</sub> System® (Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo., USA). O incremento de carga (5 a 20 watts/min) foi definido após a avaliação clínica do paciente pelo médico, o nível de atividade física regular e a familiaridade com o ciclo ergômetro, e foi ajustado de tal forma que o teste fosse limitado por sintomas num tempo ideal entre 8 e 12 minutos<sup>96</sup>.

Após um intervalo de 1 hora, foi realizado o teste submáximo com 75% da carga obtida no teste máximo realizado anteriormente neste ergômetro<sup>97</sup>. Foram obtidos, respiração por respiração,  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  (ml/min), liberação de dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ ; ml/min), ventilação minuto ( $\dot{V}E$ ), volume corrente, frequência respiratória e equivalentes ventilatórios para oxigênio ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ) e dióxido de carbono ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ). O traçado eletrocardiográfico, a frequência cardíaca e a  $SpO_2$  foram registrados continuamente e a pressão arterial a cada dois minutos de exercício. Utilizando-se a escala de Borg modificada<sup>98</sup>, os escores de percepção de dispneia e fadiga de membros inferiores foram avaliados no repouso e imediatamente após a cessação do exercício. O participante foi orientado a interrompê-lo na presença de mal-estar, lipotimias, náuseas, dispneia

importante, fadiga extrema ou precordialgia<sup>99</sup>. A critério do médico acompanhando, o teste foi interrompido na presença de  $SpO_2 \leq 80\%$ , arritmias ou resposta anormal da pressão arterial.

Os pacientes que usavam oxigenioterapia contínua domiciliar realizaram o teste com suplementação de oxigênio, porém sem a medida dos gases expirados.

d) ISWT:

Foi realizado conforme a descrição original, em um corredor com a distância de 10 metros demarcada por dois cones inseridos 0,5 metros em cada extremidade. O paciente foi orientado a caminhar neste trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados. O som de bip único indica ao paciente manter a velocidade da caminhada e o som do bip triplo determina o começo de um novo nível de teste, ou seja, o paciente deve andar mais rápido. O teste total é composto por 12 níveis com duração de um minuto cada, sendo que o primeiro nível impõe uma caminhada com velocidade de 1,8km/h, que aumenta 0,17 m/s a cada minuto, atingindo uma velocidade máxima de 8,5 km/h. O teste foi interrompido pelo examinador quando o paciente não atingisse o cone da extremidade no momento do estímulo sonoro, ou seja, estivesse distante do cone 0,5m.

O teste foi realizado duas vezes no mesmo dia, com repouso de 30 minutos entre os testes, sendo utilizado nas análises o melhor teste (maior distância). A distância percorrida foi expressa em valores absolutos e em porcentagem do previsto<sup>100,101</sup>.

## **4.8. Análise estatística**

### **4.8.1. Cálculo amostral**

Considerando-se o desfecho de declínio de VEF<sub>1</sub> em ml por ano, o trabalho de Martinez-Garcia et al.<sup>102</sup> poderia ser utilizado para cálculo amostral, porém o cálculo com esta fonte leva a um tamanho de amostra insignificante. Utilizamos então dados de um estudo para pacientes com DPOC, calculando a amostra em 120 pacientes (comparação entre médias, IC 95%, poder de 80%, razão entre grupos de 2 e diferença entre médias de 20)<sup>103</sup>.

Calculando-se o tamanho da amostra necessário para os desfechos secundários, novamente com IC 95% e poder de 80%, temos 130 pacientes para o desfecho exacerbação<sup>104</sup> e 66 pacientes para o desfecho mortalidade<sup>105</sup>.

Considerando uma perda de seguimento de 10%, o tamanho da amostra foi definido em 145 pacientes.

### **4.8.2. Análise de dados**

As estatísticas descritivas para as variáveis quantitativas são mostradas como média e desvio padrão (SD) ou medianas e intervalos interquartis (IQR). Apresentaram-se as estatísticas descritivas como mediana e intervalo interquartil quando a distribuição dos dados não segue a distribuição normal, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as

variáveis qualitativas foram consideradas as frequências absolutas e relativas, representadas por  $n$  (%).

Para os testes estatísticos foi adotado um nível de significância de 5% e todos foram considerados como bilaterais. Para a comparação das variáveis quantitativas foi utilizado teste  $t$  ou Wilcoxon-Mann-Whitney (quando a distribuição da variável não é normal) e quando a comparação feita é entre 2 grupos. Para mais de 2 grupos, os testes foram obtidos usando ANOVA ou Kruskal-Wallis (quando a distribuição da variável não é normal). Para as variáveis categóricas as comparações entre os dois grupos foram feitas com uso do teste de Fisher (2 categorias) ou de Qui-quadrado (mais de 2 categorias).

Para verificar a relação entre duas variáveis numéricas foram calculados coeficientes de correlação de Spearman ( $\rho$ ). Para as análises multivariadas, foram consideradas as variáveis de capacidade de exercício com as demais variáveis que apresentaram associação significativa nas análises univariada ( $p < 0,05$ ).

Para o desfecho de declínio de função pulmonar, foi programado modelo de regressão linear, porém não foi realizado pela ausência de variáveis com associação significativa na análise univariada.

Para os desfechos exacerbações e hospitalizações, foi realizado modelos de Poisson. Para o desfecho hospitalizações, foi testado também o modelo Poisson zero-inflacionada, pelo excesso de zeros e a discrepância entre a média e a variância. Porém ao comparar com um modelo de Poisson habitual não apresentou vantagem significativa no ajuste usando o teste de Vuong<sup>106</sup>. Por isso optou-se pelo modelo Poisson habitual.

Para o desfecho mortalidade, foram realizados modelos de regressão logística com resposta binária. Para a sobrevida, foram obtidas as curvas de Kaplan-Meier para a

análise univariada e modelo de Cox para a análise múltipla do tempo de sobrevida. Para avaliação diagnóstica preditiva do TCPE e ISWT, realizou-se curva ROC (receiver operating characteristic), com o objetivo de verificar o melhor ponto de corte de cada variáveis de exercício. Para tal, foi utilizado o critério baseado no valor que maximiza a soma da especificidade e da sensibilidade.

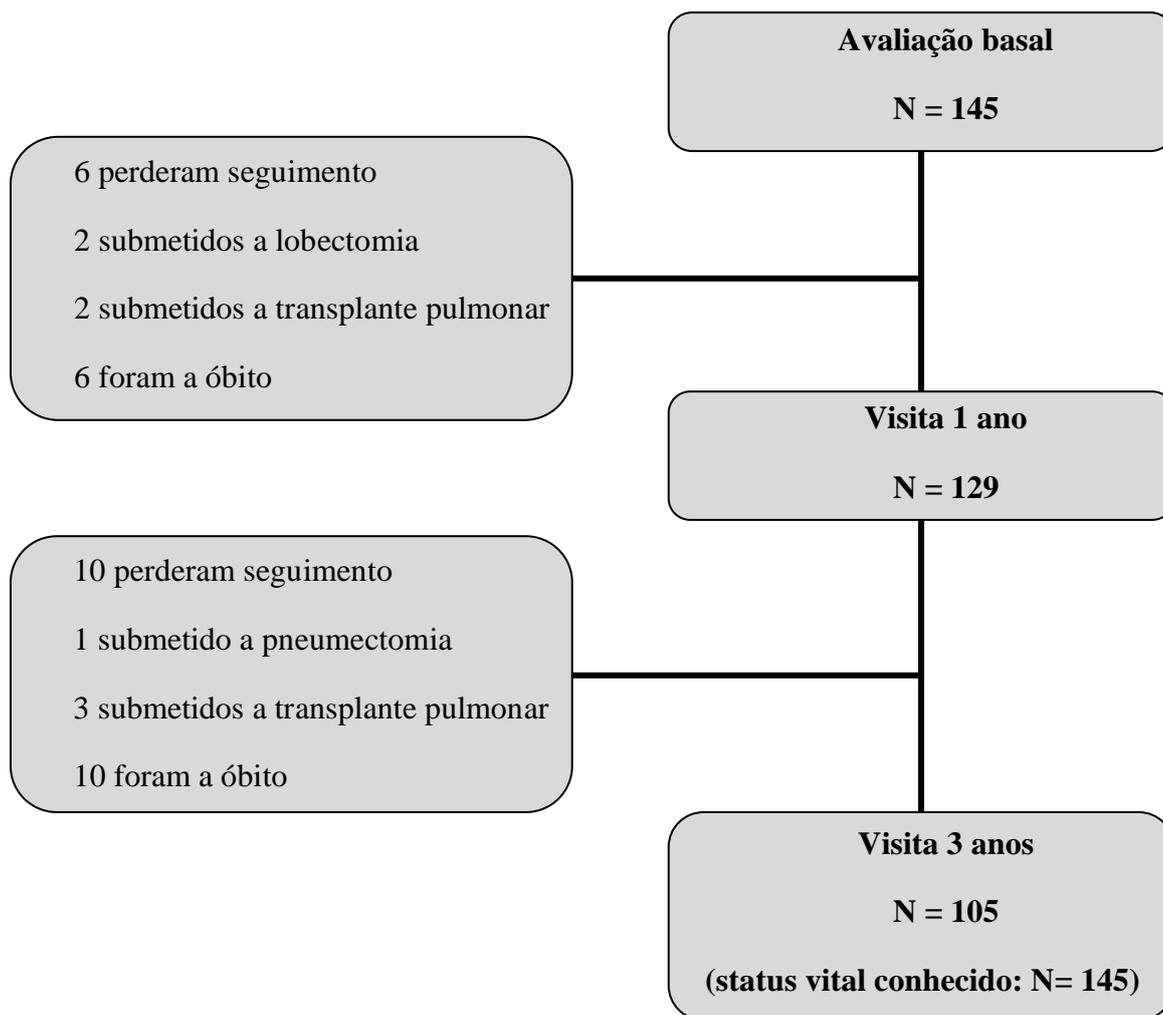
Os cálculos foram realizados com auxílio do software R 4.0.2<sup>107</sup>. Os gráficos foram construídos com o pacote ggplot2<sup>108</sup> e para a curva ROC e cálculos relacionados foi utilizado o pacote pROC<sup>109</sup>.

## ***5 Resultados***

---

## 5. Resultados

O recrutamento ocorreu de janeiro de 2012 a setembro de 2015, sendo triados 336 pacientes e incluídos 145 pacientes no estudo. O fluxo de pacientes durante o protocolo é mostrado na Figura 3. Na avaliação de 1 ano, 129 pacientes participaram, 6 não compareceram, 2 foram excluídos por terem sido submetidos a lobectomia, 2 submetidos a transplante pulmonar e 6 foram a óbito. Na avaliação de 3 anos, 105 pacientes participaram, sendo o total de perdas: 16 não compareceram a visita, 2 foram excluídos por terem sido submetidos a lobectomia, 1 excluído submetido a pneumectomia, 5 submetidos a transplante pulmonar e 16 foram a óbito. No entanto, o status vital dos 145 pacientes foi recuperado ao final do estudo.



**Figura 3-** Fluxo de pacientes durante o protocolo

### 5.1. Análise descritiva da avaliação basal

A Tabela 5 traz os dados clínicos e funcionais na avaliação basal. Dentre os pacientes avaliados, 57,9% eram do sexo feminino, a idade média foi de  $45,79 \pm 14,33$  anos e o IMC médio foi de  $24,6 \pm 5,4\text{kg/m}^2$ . A maioria apresentava dispneia mMRC  $\geq 2$  e 46,9% tiveram  $\geq 2$  exacerbações no ano anterior. Em relação a função pulmonar, 64,1%

apresentavam DVO e a mediana de VEF<sub>1</sub> foi de 49,17 (35,48 - 67,16). A Tabela 6 traz dados sobre infecção crônica bacteriana, com 44,8% de *Pseudomonas aeruginosa*.

**Tabela 5-** Dados clínicos e funcionais na avaliação basal, n = 145

Idade em anos		45,79 ± 14,33
Sexo Feminino		84 (57,9%)
	0	28 (19,3%)
	1	22 (15,2%)
mMRC	2	58 (40,0%)
	3	12 (8,3%)
	4	25 (17,2%)
IMC		24,6 ± 5,4
	0	56 (38,6%)
Exacerbações no último ano	1	21 (14,5%)
	2	28 (19,3%)
	3 ou mais	40 (27,6%)
≥ 1 Hospitalizações no último ano		25 (17,2%)
VEF <sub>1</sub> %pred		49,17 (35,48 - 67,16)
CVF %pred		69,01 (52,91 – 83,87)
VEF <sub>1</sub> /CVF		0,63 ± 0,15
DVO (VEF <sub>1</sub> /CVF ≤ 0,70)		93 (64,1%)

Dados apresentados como média ± desvio padrão, mediana (IQR) e número absoluto (porcentagens%).

**Tabela 6-** Dados de infecção crônica bacteriana na avaliação basal

<b>Infecção crônica bacteriana</b>	<b>N = 145</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	65 (44,8%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	36 (24,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a meticilina	15 (10,3%)
<i>Klebsiella sp</i>	7 (4,8%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (4,8%)
<i>Serratia sp</i>	6 (4,1%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (3,4%)
<i>Enterobacter sp</i>	5 (3,4%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	3 (2,1%)
<i>Escherichia coli</i>	3 (2,1%)
Complexo Burkholderia	2 (1,4)
<i>Achromobacter sp</i>	1 (0,7)

Dados apresentados como número absoluto (porcentagens %).

Os tratamentos utilizados no ano anterior a avaliação basal encontram-se na Tabela 7. A maioria dos pacientes utilizavam  $\beta$ -2 agonistas de longa ação inalatório (79,3%), corticoesteróides inalatórios (65,5%) e macrolídeos (53,8%). A frequência de uso domiciliar de oxigênio noturno ou contínuo foi de 17,9%.

**Tabela 7-** Tratamentos utilizados nos 12 meses prévios a avaliação basal

<b>Tratamento</b>	<b>N = 145</b>
β-2 agonistas de longa ação inalatório	115 (79,3%)
Corticoesteróides inalatórios	95 (65,5%)
Anticolinérgicos de longa ação inalatório	18 (12,4%)
Gentamicina inalatória	3 (2,1%)
Salina Hipertônica a 7% inalatória	1 (0,7%)
Macrolídeo (azitromicina oral 3 vezes por semana)	78 (53,8%)
Uso domiciliar de oxigênio noturno ou contínuo	26 (17,9%)
Reabilitação cardiopulmonar no último ano	39 (26,9%)
Tentativa de erradicação de primo-infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no último ano	7 (4,8)

Dados apresentados como número absoluto (porcentagens%).

Quando avaliada a etiologia das bronquiectasias (Tabela 8) encontrou-se 40,0% de idiopáticos. A segunda etiologia mais frequente é pós-infecciosa, incluindo tuberculose, micobactérias não tuberculosas e bronquiolite pós viral (15,9%), seguido pela discinesia ciliar (15,2%). As etiologias não apresentaram associação com nenhum dos desfechos estudados.

**Tabela 8-** Etiologias das bronquiectasias

<b>Etiologia</b>	<b>N = 145</b>
Idiopática	59 (40,7%)
Pós infecciosas	24 (17,2%)
Pós tuberculose	9 (6,2%)
Pós micobacteriose não-tuberculose	2 (1,4%)
Outras	14 (9,6%)
Discinesia ciliar	22 (15,2%)
Colagenoses	10 (6,9%)
Artrite reumatóide	6 (4,1%)
Síndrome de Sjögren	3 (2,1%)
Lupus eritematoso sistêmico	1 (0,7%)
Imunodeficiência comum variável	7 (4,8%)
Aspiração Crônica/Doença do refluxo gastroesofágico	7 (4,8%)
Deficiência de alfa-1-antitripsina	4 (2,8%)
Aspergilose broncopulmonar alérgica	3 (2,1%)
Síndrome de Mounier-Khun	3 (2,1%)
HIV	2 (1,4%)
Retocolite ulcerativa	1 (0,7%)
Panbronquiolite	1 (0,7%)
Síndrome de Bloom	1 (0,7%)

Dados apresentados como número absoluto (porcentagens%).

Foram calculados os escores prognósticos E-FACED e BSI (Tabela 9). Para o EFACED, a maioria foi caracterizada como leve (60,0%) com apenas 4,8% graves. Para o BSI, a distribuição entre leve, moderado e grave foi mais homogênea (35,9%, 33,1% e 31%, respectivamente).

**Tabela 9-** Escores prognósticos E-FACED e BSI

	Classificação	N (%)
EFACED	Leve (0-3 pontos)	87 (60,0%)
	Moderado (4-6 pontos)	51 (35,2%)
	Grave (7-9 pontos)	7 (4,8%)
BSI	Leve (0-4 pontos)	52 (35,9%)
	Moderado (5-8 pontos)	48 (33,1%)
	Grave (> 9 pontos)	45 (31%)

Valores expressos em número absoluto (porcentagem).

Em relação ao TCPE, 2 pacientes não quiseram realizar o teste (n final=143) e 29 pacientes necessitaram de suplementação de oxigênio para a realização do teste, restando apenas 114 pacientes com todas as variáveis medidas. Portanto, as únicas variáveis com 143 pacientes foram  $\dot{V}_{max}$  e  $\dot{V}_{max}$  %pred. Todos os pacientes realizaram o ISWT. Os resultados de capacidade de exercício no TCPE e no ISWT estão apresentados na Tabela 10. A mediana do  $\dot{V}O_{2pico}$  (ml/kg/min) foi de 16,95 (IQR 13,63 – 20,53), da  $\dot{W}_{max}$  (watts) foi 73,00 (IQR 50,00 – 101,00) com média de  $\dot{W}_{max}$  %pred

64,21 ± 23,88. No ISWT, encontramos a mediana de 468,15 metros (IQR 376,88 – 569,05), com média de ISWT %pred de 53,17 ± 16,95.

**Tabela 10-** Capacidade de exercício avaliada pelo TCPE e pelo ISWT

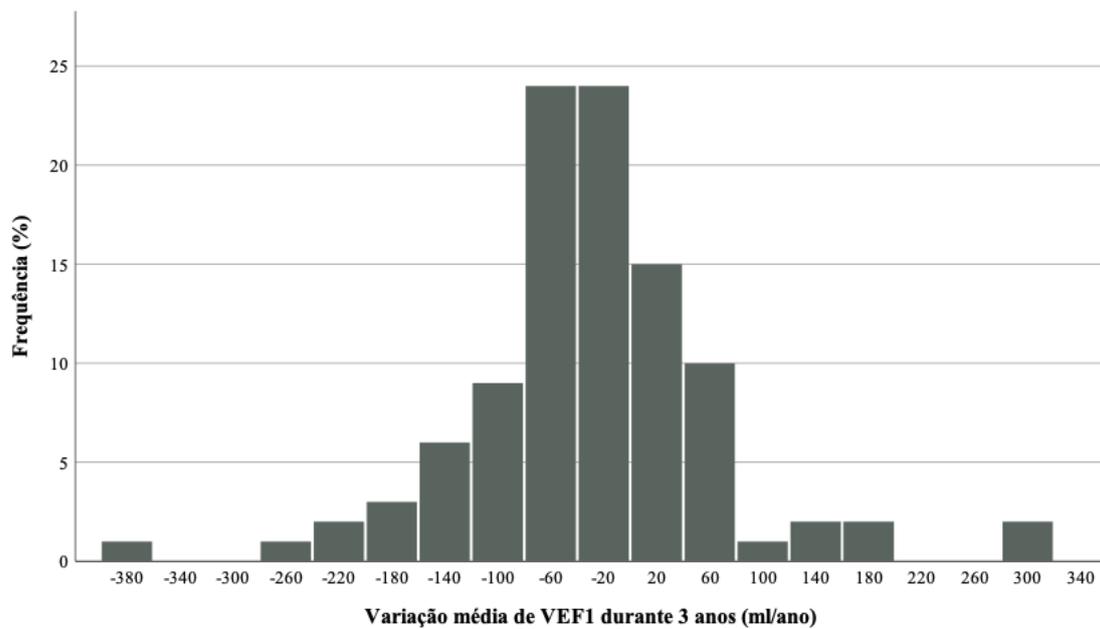
	Variável	Valores
TCPE	$\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min)	16,95 (13,63 – 20,53)
	$\dot{V}O_2$ pico %pred	62,93 ± 15,83
	$\dot{V}CO_2$ pico (ml/kg/min)	19,92 (16,04 – 25,24)
	$\dot{V}CO_2$ pico %pred	62,2 ± 17,6
	$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	40,00 (34,00 – 46,00)
	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	33,00 (29,00 – 37,00)
	$\dot{W}_{max}$ (watts)	73,00 (50,00 – 101,00)
ISWT	$\dot{W}_{max}$ %pred	64,21 ± 23,88
	ISWT (metros)	468,15 (376,88 – 569,05)
	ISWT %pred	53,17 ± 16,95

Dados apresentados como média ± desvio padrão, mediana (IQR) e número absoluto (porcentagens%).

## 5.2. Declínio de função pulmonar

Cento e dois pacientes realizaram as 3 espirometrias. A mediana de variação de VEF<sub>1</sub> foi de -35mL/ano (IQR -75,6 a +10,6). O Gráfico 1 mostra a distribuição da variação de VEF<sub>1</sub> nos 3 anos de seguimento.

**Gráfico 1.** Variação média de VEF<sub>1</sub> durante 3 anos, em ml/ano



Não houve correlação entre variação de VEF<sub>1</sub> com as variáveis de exercício da avaliação basal (Tabela 11). Também não houve correlação com as demais variáveis numéricas (Tabela 12) ou categóricas (Tabela 13) e a variação anual de VEF<sub>1</sub>. Para o TCPE, tivemos 107 exames (92 exames realizados sem oxigênio suplementar). Todos os 108 pacientes com função pulmonar fizeram o ISWT.

**Tabela 11-** Teste de correlação de Spearman entre variáveis numéricas de exercício da avaliação basal e variação anual de VEF<sub>1</sub>

Variável	Correlação ( $\rho$ )	p
$\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (ml/kg/min)	0,010	0,926
$\dot{V}O_{2\text{pico}}$ %pred	-0,080	0,456
$\dot{V}CO_{2\text{pico}}$ (ml/kg/min)	-0,002	0,986
$\dot{V}CO_{2\text{pico}}$ %pred	-0,106	0,323
$\dot{V}E/\dot{V}O_{2\text{pico}}$	-0,033	0,757
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	-0,004	0,968
$\dot{W}_{\text{max}}$ (watts)	-0,111	0,267
$\dot{W}_{\text{max}}$ %pred	-0,120	0,230
ISWT (metros)	-0,029	0,770
ISWT %pred	-0,112	0,264

**Tabela 12-** Teste de correlação de Spearman entre as demais variáveis numéricas da avaliação basal e variação anual de VEF<sub>1</sub>

Variável	Correlação ( $\rho$ )	p
Idade (anos)	-0,019	0,850
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,135	0,177
mMRC	-0,103	0,305
VEF <sub>1</sub> %pred	-0,130	0,194
Exacerbações no último ano	-0,023	0,817
Internações no último ano	-0,088	0,380
EFACED total	0,074	0,457
BSI total	0,005	0,957

**Tabela 13-** Associação entre variáveis categóricas da avaliação basal e variação anual de VEF<sub>1</sub>

Variável		Varição anual de VEF <sub>1</sub>	p
Gênero	Masculino	-48,86 ± 97,8	0,101
	Feminino	-17,22 ± 95,6	
Infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sim	-18,71 ± 84,4	0,339
	Não	-36,55 ± 102,2	

Como a variação anual de VEF<sub>1</sub> não teve correlação com nenhuma das variáveis testadas, não foi realizada análise multivariada.

### 5.3. Exacerbações e hospitalizações em 1 ano

A **Error! Reference source not found.** mostra a frequência de exacerbações e hospitalizações entre a avaliação basal e as visitas de 1 e 3 anos. A maioria dos pacientes teve ao menos 1 exacerbação no ano anterior, tanto na avaliação basal (61,4%) quanto na avaliação de 1 ano (63,6%). A presença deão menos 1 hospitalização no ano anterior foi relatada em 17,2% dos pacientes na avaliação basal e 11,6% na visita de 1 ano.

**Tabela 14** - Frequências de exacerbações e hospitalizações no ano anterior à avaliação basal e à visita de 1 ano

	Avaliação basal	Visita de 1 ano
	N = 145	N = 129
Exacerbações		
0	56 (38,6%)	47 (36,4%)
1	21 (14,5%)	32 (24,8%)
2	28 (19,3%)	23 (17,8%)
≥ 3	40 (27,6%)	27 (20,9%)
≥ 1 Hospitalização	25 (17,2%)	15 (11,6%)

Valores expressos em número absoluto (porcentagem).

### 5.3.1. Exacerbações em 1 ano

Entre os 129 pacientes que completaram a visita de 1 ano, todos realizaram ISWT e 128 tinham TCPE (107 realizaram sem oxigênio suplementar). Não houve correlação entre as variáveis de exercício da avaliação basal e o desfecho exacerbações no 1º ano (Tabela 15). Há correlação fraca de total de exacerbações no 1º ano da coorte com mMRC, VEF1, EFACED, BSI e ISWT %pred, além de correlação moderada com exacerbações e internações no último ano (**Error! Reference source not found.**).

**Tabela 15-** Correlações de Spearman entre variáveis numéricas de exercício da avaliação basal e quantidade de exacerbações no 1º ano da Coorte

Variável	Correlação ( $\rho$ )	p
$\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min)	-0,13	0,186
$\dot{V}O_2$ pico %pred	-0,11	0,254
$\dot{V}CO_2$ pico (ml/kg/min)	-0,10	0,317
$\dot{V}CO_2$ pico %pred	-0,14	0,150
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	0,08	0,385
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	0,14	0,149
$\dot{W}$ max (watts)	-0,11	0,226
$\dot{W}$ max %pred	-0,14	0,110
ISWT (metros)	-0,11	0,226
ISWT % pred	-0,19	0,035

**Tabela 16-** Correlações de Spearman entre as demais variáveis numéricas da avaliação basal e quantidade de exacerbações no 1º ano da Coorte

Variável	Correlação ( $\rho$ )	p
Idade (anos)	-0,13	0,127
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,05	0,608
mMRC	0,28	0,001
VEF1 %pred	-0,18	0,037
Exacerbações no ano anterior a avaliação basal	0,49	< 0,001
Internações no ano anterior a avaliação basal	0,41	< 0,001
EFACED total	0,24	0,007
BSI total	0,24	0,007

Na **Tabela 17** estão apresentadas as associações com variáveis categóricas. Não foi encontrada associação entre exacerbações em 1 ano com gênero ou presença de *Pseudomonas aeruginosa*.

**Tabela 17-** Associação entre variáveis categóricas e frequência de exacerbações no 1º ano da Coorte

Variável	Exacerbações em 1 ano	p
Gênero	Masculino	1,0 [0,0; 2,0] (n = 50)
	Feminino	1,0 [0,0; 2,0] (n = 79)
Infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sim	1,0 [0,0; 2,0] (n = 56)
	Não	1,0 [0,0; 2,0] (n = 73)

Na Tabela 18, temos associações entre exacerbações no 1º ano e as variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI. Para o EFACED temos associação com o critério VEF<sub>1</sub> e internação no ano anterior, enquanto para o BSI, exacerbações e internações no último ano.

**Tabela 18-** Associação entre variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI e frequência de exacerbações no 1º ano da Coorte

Variável		Exacerbações em 1 ano	p
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	presente	1,0 [0,0; 2,0] (n = 73)	0,790
	ausente	1,0 [0,0; 2,0] (n = 56)	
Idade	< 70 anos	1,0 [0,0; 2,0] (n = 122)	0,134
	>= 70 anos	0,0 [0,0; 1,0] (n = 7)	
mMRC	mMRC 0-2	1,0 [0,0; 2,0] (n = 101)	0,394
	mMRC 3-4	1,0 [0,8; 3,0] (n = 28)	
VEF <sub>1</sub>	VEF <sub>1</sub> ≥ 50 %pred	1,0 [0,0; 2,0] (n = 65)	0,023
	VEF <sub>1</sub> < 50 %pred	1,0 [0,0; 3,0] (n = 64)	
EFACED	nenhuma	1,0 [0,0; 2,0] (n = 109)	< 0,001
	Internações ≥ 1	3,0 [2,0; 5,0] (n = 20)	
Extensão radiológica	1-2 lobos	1,0 [0,0; 2,0] (n = 20)	0,704
	> 2 lobos	1,0 [0,0; 2,0] (n = 109)	
BSI	Idade	<50 anos	1,0 [0,0; 2,0] (n = 74)
		50-69 anos	1,0 [0,0; 2,0] (n = 48)
		70-79 anos	0,0 [0,0; 0,0] (n = 5)
		≥ 80 anos	1,0 [0,5; 1,5] (n = 2)

**Tabela 19-** Associação entre variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI e frequência de exacerbações no 1º ano da Coorte (continuação)

Variável		Exacerbações em 1 ano	p
VEF <sub>1</sub>	> 80 %pred	1,0 [0,0; 1,5] (n = 15)	0,143
	50-80 %pred	1,0 [0,0; 2,0] (n = 50)	
	30-50 %pred	1,0 [0,0; 3,0] (n = 48)	
	<30 %pred	1,0 [1,0; 3,0] (n = 16)	
IMC	≥ 18,5 kg/m <sup>2</sup>	1,0 [0,0; 2,0] (n = 111)	0,791
	<18,5 kg/m <sup>2</sup>	0,0 [0,0; 1,8] (n = 18)	
mMRC	mMRC 0-2	1,0 [0,0; 2,0] (n = 101)	0,298
	mMRC 3	1,0 [0,0; 2,0] (n = 11)	
	mMRC 4	2,0 [1,0; 3,0] (n = 17)	
BSI	Exacerbações 0 a 2	1,0 [0,0; 2,0] (n = 99)	0,001
	≥ 3	2,0 [1,0; 4,0] (n = 30)	
Internações nos 2 anos anteriores	Nenhuma	1,0 [0,0; 2,0] (n = 103)	0,001
	≥ 1	2,5 [1,0; 4,0] (n = 26)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ausente	1,0 [0,0; 2,0] (n = 73)	0,790
	presente	1,0 [0,0; 2,0] (n = 56)	
Outras infecções crônicas	ausente	1,0 [0,0; 2,0] (n = 92)	0,187
	presente	1,0 [0,0; 2,0] (n = 37)	
Extensão radiológica	< 2 lobos	1,0 [0,0; 2,0] (n = 20)	0,971
	≥ 3 lobos ou bronquiectasias císticas	1,0 [0,0; 2,0] (n = 109)	

A variável exacerbação no ano anterior a avaliação basal teve importante relação com o desfecho exacerbações no 1º ano. Ao considerar essa variável no modelo, nenhuma das variáveis de capacidade de exercício foi significativa (Tabela 20).

**Tabela 20** - Modelo de Poisson para o desfecho exacerbações no 1º ano.

Coeficiente	Estimativa	Erro padrão	OR	IC 95%		p
(Intercepto)	0,61	0,16				0,002
Exacerbações no ano anterior a avaliação basal	1,31	0,03	1,31	1,24	1,39	< 0,001
mMRC	1,16	0,06	1,16	1,04	1,31	0,010

### 5.3.2. Hospitalizações em 1 ano

Considerando-se apenas as exacerbações com hospitalizações no primeiro ano, não houve correlação com as variáveis de exercício (Tabela 21). Em relação às demais variáveis numéricas (Tabela 22), houve correlação fraca com EFACED, BSI e exacerbações no último ano, além de correlação moderada com internações no último ano. Quanto as variáveis categóricas (**Error! Reference source not found.**), gênero e infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* não apresentaram significância estatística.

**Tabela 21-** Correlações de Spearman entre variáveis numéricas de exercício e quantidade de hospitalizações em 1 ano

Variável	Correlação ( $\rho$ )	p
$\dot{V}O_2$ pico (n = 107)	-0,02	0,851
$\dot{V}O_2$ pico %pred (n = 107)	-0,10	0,295
$\dot{V}CO_2$ pico (n = 107)	-0,02	0,871
$\dot{V}CO_2$ pico %pred (n = 107)	-0,09	0,338
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ (n = 107)	0,05	0,606
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (n = 107)	0,08	0,430
$\dot{W}$ max (n = 128)	0,01	0,908
$\dot{W}$ max % pred (n = 128)	0,04	0,668
ISWT distância percorrida	0,03	0,766
ISWT %pred	-0,04	0,658

**Tabela 22-** Correlações de Spearman entre as demais variáveis numéricas e quantidade de hospitalizações em 1 ano

Variável	Correlação ( $\rho$ )	p
Idade	-0,02	0,849
IMC	-0,07	0,429
mMRC	0,06	0,498
VEF1 %pred	-0,17	0,062
Exacerbações no ano anterior a avaliação basal	0,27	0,002
Internações no ano anterior a avaliação basal	0,53	< 0,001
EFACED total	0,33	< 0,001
BSI total	0,28	0,002

**Tabela 23-** Associação entre variáveis categóricas e quantidade de hospitalizações em 1 ano

Variável		Hospitalizações em 1 ano	p
Gênero	Masculino	0,0 [0,0; 0,0] (n = 50)	0,703
	Feminino	0,0 [0,0; 0,0] (n = 79)	
Infecção crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sim	0,0 [0,0; 0,0] (n = 56)	0,369
	Não	0,0 [0,0; 0,0] (n = 73)	

Na Tabela 24, temos associações entre hospitalizações no 1º ano e variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI. Tanto para o EFACED quanto para o BSI, houve associação com internação no ano anterior e extensão radiológica.

**Tabela 24-** Associação entre variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI e frequência de hospitalizações no 1º ano da Coorte

	Variável	Hospitalizações em 1 ano	p
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	presente	0,0 [0,0; 0,0] (n = 73)	0,369
	ausente	0,0 [0,0; 0,0] (n = 56)	
Idade	< 70 anos	0,0 [0,0; 0,0] (n = 122)	0,694
	>= 70 anos	0,0 [0,0; 0,5] (n = 7)	
mMRC	mMRC 0-2	0,0 [0,0; 0,0] (n = 101)	0,480
	mMRC 3-4	0,0 [0,0; 0,0] (n = 28)	
EFACED	VEF1 ≥ 50 %pred	0,0 [0,0; 0,0] (n = 65)	0,088
	VEF1 < 50 %pred	0,0 [0,0; 0,0] (n = 64)	
Internações	nenhuma	0,0 [0,0; 0,0] (n = 109)	0,021
	≥ 1	0,5 [0,0; 1,0] (n = 20)	

**Tabela 25-** Associação entre variáveis presentes nos escores prognósticos EFACED e BSI e frequência de hospitalizações no 1º ano da Coorte (continuação)

Variável		Hospitalizações em 1 ano	p	
EFACED	Extensão radiológica	1-2 lobos	0,0 [0,0; 0,0] (n = 20)	0,049
		> 2 lobos	0,0 [0,0; 0,0] (n = 109)	
	Idade	<50 anos	0,0 [0,0; 0,0] (n = 74)	0,776
		50-69 anos	0,0 [0,0; 0,0] (n = 48)	
		70-79 anos	0,0 [0,0; 0,0] (n = 5)	
		≥ 80 anos	0,5 [0,2; 0,8] (n = 2)	
	VEF <sub>1</sub>	> 80 %pred	0,0 [0,0; 0,0] (n = 15)	0,233
		50-80 %pred	0,0 [0,0; 0,0] (n = 50)	
		30-50 %pred	0,0 [0,0; 0,0] (n = 48)	
	IMC	<30 %pred	0,0 [0,0; 0,0] (n = 16)	0,496
≥ 18,5 kg/m <sup>2</sup>		0,0 [0,0; 0,0] (n = 111)		
BSI	mMRC	<18,5 kg/m <sup>2</sup>	0,0 [0,0; 0,0] (n = 18)	0,650
		mMRC 0-2	0,0 [0,0; 0,0] (n = 101)	
	Exacerbações	mMRC 3	0,0 [0,0; 0,0] (n = 11)	0,294
		mMRC 4	0,0 [0,0; 0,0] (n = 17)	
	Internações nos 2 anos anteriores	0 a 2	0,0 [0,0; 0,0] (n = 99)	0,026
		≥ 3	0,0 [0,0; 0,0] (n = 30)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nenhuma	0,0 [0,0; 0,0] (n = 103)	0,369
		≥ 1	0,0 [0,0; 1,0] (n = 26)	
	Outras infecções crônicas	ausente	0,0 [0,0; 0,0] (n = 73)	0,590
		presente	0,0 [0,0; 0,0] (n = 56)	
Extensão radiológica	ausente	0,0 [0,0; 0,0] (n = 92)	0,003	
	presente	0,0 [0,0; 0,0] (n = 37)		
		< 2 lobos	0,0 [0,0; 0,0] (n = 20)	0,003
		≥ 3 lobos ou bronquiectasias císticas	0,0 [0,0; 0,0] (n = 109)	

A Tabela 26 mostra a distribuição dos pacientes quanto ao número de internações no 1º ano, mostrando que 88% não tiveram internações no 1º ano.

**Tabela 26-** Distribuição dos pacientes quanto ao número de internações no 1º ano.

<b>Internações no 1º ano</b>	<b>n=129</b>
0	114 (88%)
1	9 (7%)
2	4 (3%)
3	1 (1%)
7	1 (1%)

Dados apresentados em número absoluto (porcentagem).

**Foram realizados modelos para o desfecho exacerbações no 1º ano com as variáveis  $\dot{V}O_{2pico}$  (Tabela 27,**

**Tabela 28) e  $\dot{W}max\%pred$  (**

Tabela 29, Tabela 30), incluindo internações no ano anterior a avaliação basal e escores prognósticos. Nenhum dos modelos apresentou significância estatística das variáveis de exercício.

**Tabela 27-** Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável  $\dot{V}O_{2pico}$  como representante da capacidade de exercício e EFACED.

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
(Intercepto)	-3,806	1,289				0,003
$\dot{V}O_{2pico}$ ml/kg/min	0,035	0,051	1,035	0,938	1,143	0,494

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
Internações no ano anterior a avaliação basal	0,686	0,281	1,987	1,146	3,445	0,015
EFACED total	0,320	0,192	1,377	0,946	0,946	0,095

**Tabela 28-** Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável  $\dot{V}O_{2pico}$  como representante da capacidade de exercício e BSI

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
(Intercepto)	-3,420	1,301				0,009
$\dot{V}O_{2pico}$ ml/kg/min	0,031	0,051	1,031	0,933	1,140	0,546
Internações no ano anterior a avaliação basal	0,858	0,247	2,359	1,454	1,454	<0,001
BSI total	0,094	0,085	1,099	0,929	0,929	0,271

**Tabela 29** -Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável  $\dot{W}_{max}$  %pred como representante da capacidade de exercício

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
(Intercepto)	-4,311	0,943				< 0,001
$\dot{W}_{max}$ % pred	0,013	0,010	1,010	0,994	1,033	0,179
Internações no ano anterior a avaliação basal	0,671	0,209	1,960	1,298	2,948	0,001
EFACED total	0,409	0,115	1,510	1,201	1,888	< 0,001

**Tabela 30-** Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável  $\dot{W}_{max}$  %pred como representante da capacidade de exercício e BSI.

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
(Intercepto)	-3,705	0,862				< 0,001
W <sub>max</sub> % pred	0,008	0,009	1,008	0,989	1,027	0,420
Internações no ano anterior a avaliação basal	0,827	0,192	2,286	1,570	3,330	< 0,001
BSI total	0,152	0,047	1,164	1,062	1,276	0,001

Para a variável ISWT distância percorrida, optou-se por um modelo com internações no ano anterior apenas, sem significância estatística (Tabela 31).

**Tabela 31-** Modelo para o desfecho internações no 1º ano com a variável ISWT distância percorrida como representante da capacidade de exercício.

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
(Intercepto)	-2,318	0,7247				0,001
ISWT	0,001	0,0015	1,001	0,998	1,003	0,696
Internações no ano anterior a avaliação basal	1,044	0,1606	2,841	2,074	3,892	< 0,001

#### 5.4. Mortalidade ou transplante pulmonar

A taxa de mortalidade ou transplante na visita de 1 ano foi de 5,5% (6 óbitos, 2 transplantes), enquanto na visita de 3 anos foi de 14,5% (16 óbitos, 5 transplantes).

A Tabela 32 mostra a análise univariada do desfecho óbito/transplante em 3 anos em relação às variáveis de exercício na avaliação basal. Em relação as variáveis do TCPE, apresentaram associação significativa  $\dot{V}E$  % pred ( $p = 0,007$ ),  $\dot{V}O_2$  pico % pred ( $p = 0,001$ ),

$\dot{V}CO_2$  pico %pred ( $p = 0,001$ ),  $\dot{W}_{max}$  ( $p = 0,001$ ),  $\dot{W}_{max}$  % pred ( $p = 0,001$ ). Também houve associação para o ISWT em distância ( $p = 0,001$ ) e ISWT % pred ( $p = 0,001$ ). A Tabela 33 mostra a avaliação de associação do desfecho óbito/transplante em 3 anos com as demais variáveis coletadas na avaliação basal. Não houve associação entre mortalidade e etiologia das bronquiectasias. Apresentaram associação significativa: IMC ( $p = 0,012$ ), mMRC ( $p < 0,001$ ),  $VEF_1$  %pred ( $p < 0,001$ ), hospitalizações no ano anterior a avaliação basal ( $p = 0,001$ ), infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* ( $p = 0,010$ ).

**Tabela 32-** Associação do desfecho óbito/transplante em 3 anos em relação às variáveis de exercício coletadas na avaliação basal

	Óbito/transplante (n =	Vivo (n = 124)	p
$\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min)	12,5 [12,4; 13,4]	17,0 [14,0; 20,6]	0,066
$\dot{V}O_2$ pico %pred	43,3 ± 1,4	63,5 ± 15,7	0,001
$\dot{V}CO_2$ pico (ml/kg/min)	14,7 [13,4; 15,7]	20,1 [16,1; 25,4]	0,046
$\dot{V}CO_2$ pico %pred	39,6 ± 3,2	62,8 ± 17,4	0,001
$\dot{V}E / \dot{V}O_2$	28,6 [27,8; 32,5]	39,7 [34,2; 45,8]	0,001
$\dot{V}E / \dot{V}CO_2$	26,4 [25,0; 29,5]	32,9 [28,7; 37,1]	0,035
$\dot{W}_{max}$	39,0 [32,0; 41,8]	79,0 [56,0; 104,0]	0,001
$\dot{W}_{max}$ %pred	34,5 ± 12,6	69,0 ± 21,7	0,001
ISWT (metros)	260 [229; 372]	460 [365; 561]	0,001
ISWT %pred	34,5 ± 12,9	56,3 ± 15,5	0,001

**Tabela 33-** Associação do desfecho óbito/transplante em 3 anos em relação às demais variáveis coletadas na avaliação basal

	Óbito/transplante (n = 21)	Vivo (n = 124)	p
Idade	47,5 ± 14,6	45,5 ± 14,3	0,558
Gênero feminino	8 (38,1%)	76 (61,3%)	0,057
IMC	22,2 ± 4,3	25,0 ± 5,5	0,012
mMRC	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,001
VEF <sub>1</sub> pred	28,8 ± 11,2	57,7 ± 22,9	0,001
Exacerbações no ano anterior	2,0 [0,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,2]	0,113
Hospitalizações no ano anterior	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,001
P. aeruginosa	15 (71,4%)	50 (40,3%)	0,010
E-FACED total	6,0 [4,0; 7,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,001
BSI total	12,0 [9,0; 14]	5,0 [4,0; 8,0]	0,001

Considerando os resultados verificados na análise univariada e discussão de escolha nos casos de variáveis com medições equivalentes, foram selecionadas como variáveis explicativas iniciais para o modelo para o desfecho de mortalidade as variáveis

IMC, gênero, EFACED total e aplicado um modelo para as variáveis de capacidade de exercício ISWT e  $\dot{W}_{\max}$  %pred. Não foi realizado modelo com  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  pois apenas 3 pacientes do grupo óbito tiveram este dado coletado, visto que os demais realizaram o teste com oxigênio.

O ISWT foi associado significativamente com o desfecho (p-valor < 0,001), de forma que a cada 10 metros a mais caminhada no ISWT, há redução de 14% ( $1 - e^{-0,015 \cdot 10} = 1 - 0,86$ ) na chance de óbito/transplante (Tabela 34). A variável IMC apesar de não significativa colaborou no ajuste do modelo, por isso foi mantida.

**Tabela 34-** Modelo para o desfecho mortalidade considerando o ISWT em metros representando a capacidade de exercício.

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>		<b>p</b>
(Intercepto)	3,499	2,860				0,221
Gênero Feminino	-2,102	0,936	0,122	0,020	0,766	0,025
IMC	-0,157	0,083	0,855	0,727	1,005	0,057
EFACED total	1,215	0,374	3,370	1,618	7,019	0,001
ISWT (metros)	-0,015	0,004	0,985	0,977	0,993	< 0,001

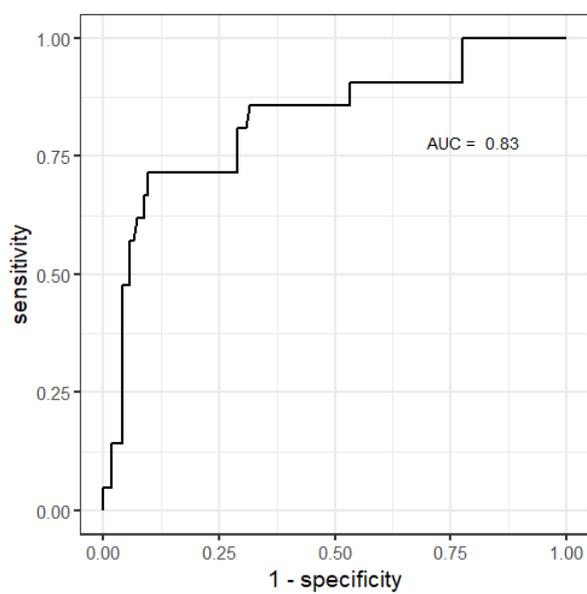
Ao considerar como variável mensuradora da capacidade de exercício  $\dot{W}_{\max}$  %pred (**Error! Reference source not found.**) temos no modelo final para o desfecho óbito/transplante apenas essa (p = 0,001) e a variável EFACED total (p = 0,001). Em

média, cada 1 unidade a mais de  $\dot{W}_{\max}$  %pred leva a 8,1% menos de chance de óbito/transplante. Considerando 10 unidades, em média temos que aqueles com 10 unidades a mais de  $\dot{W}_{\max}$  %pred apresentam 57% a menos de chance de ir a óbito ( $1 - e^{-0,084*10} = 1 - 0,43$ ).

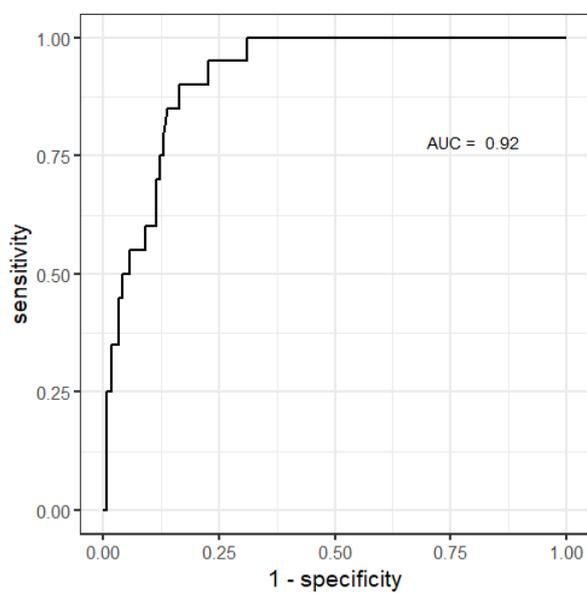
**Tabela 35-** Modelo para o desfecho mortalidade considerando a  $\dot{W}_{\max}$  %pred representando a capacidade de exercício.

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
(Intercepto)	-2,590	1,789				0,148
EFACED total	1,124	0,323	3,078	1,633	5,799	0,001
$\dot{W}_{\max}$ %pred	-0,084	0,025	0,919	0,875	0,966	0,001

Foram obtidas as curvas ROC em relação ao desfecho óbito/transplante para as variáveis ISWT (AUC 0,83 - Figura 4) e  $\dot{W}_{\max}$  %pred (AUC 0,92 - Figura 5). As sensibilidades e especificidades de cada um dos valores para ISWT e  $\dot{W}_{\max}$  %pred estão apresentadas como apêndices. O ponto de corte escolhido para ISWT é 287,9 metros (especificidade de 90,3%, sensibilidade de 71,4%) e para  $\dot{W}_{\max}$  %pred é 49,41 (especificidade 83,7%, sensibilidade de 90,0%).

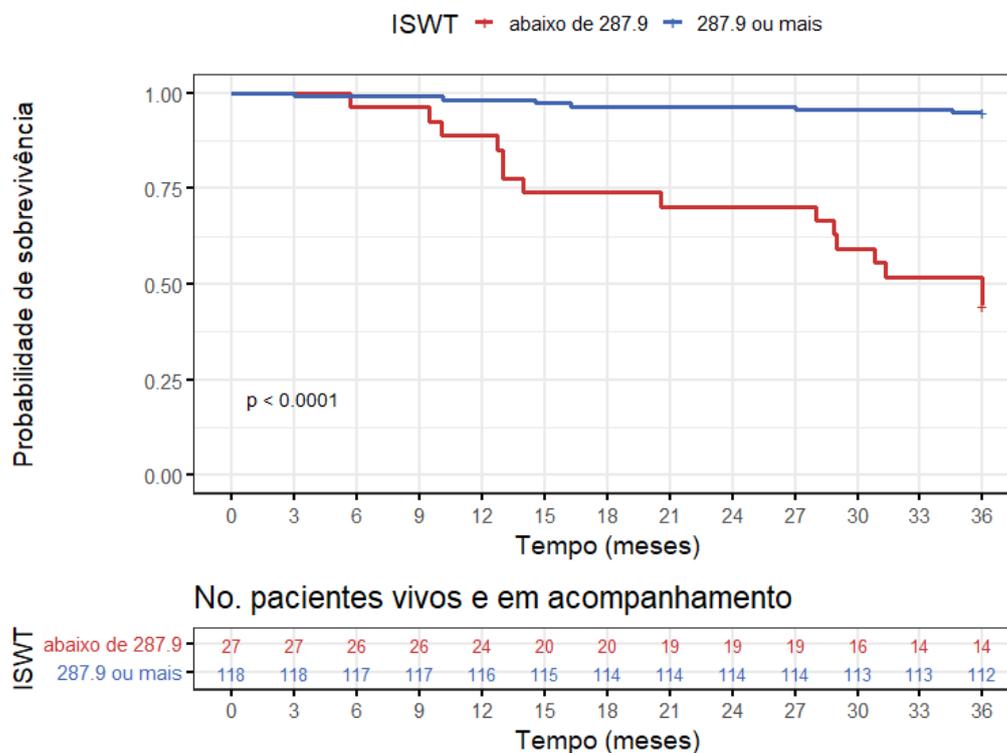


**Figura 4-** Curva ROC relativa à variável ISWT

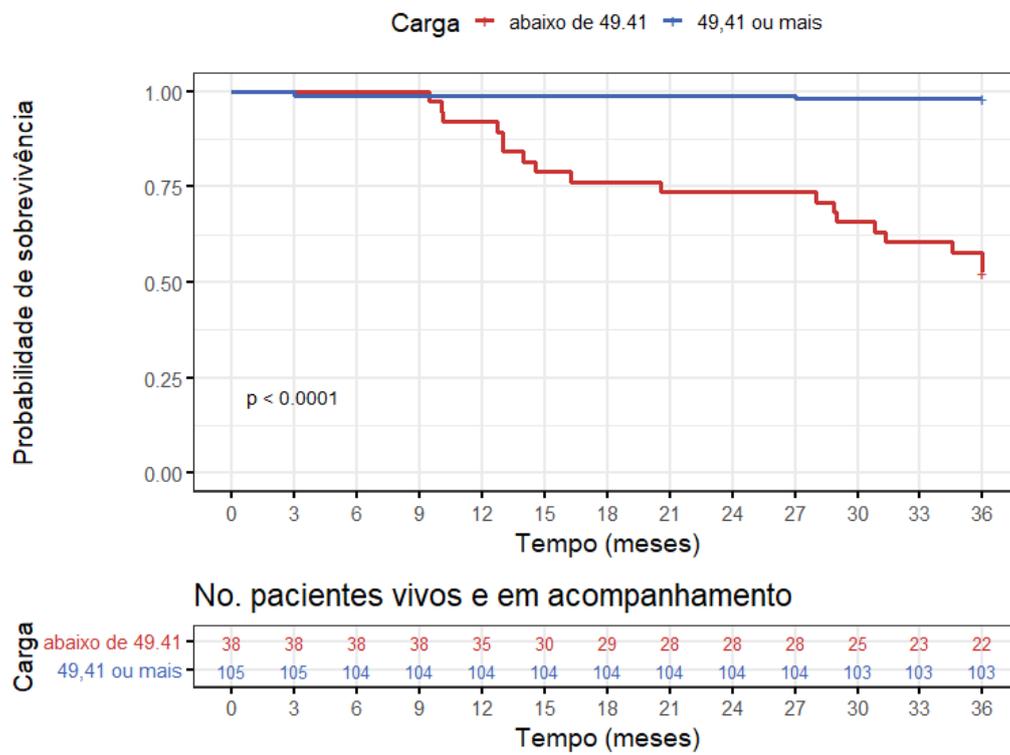


**Figura 5-** Curva ROC relativa à variável  $\dot{W}_{\max}$  %pred

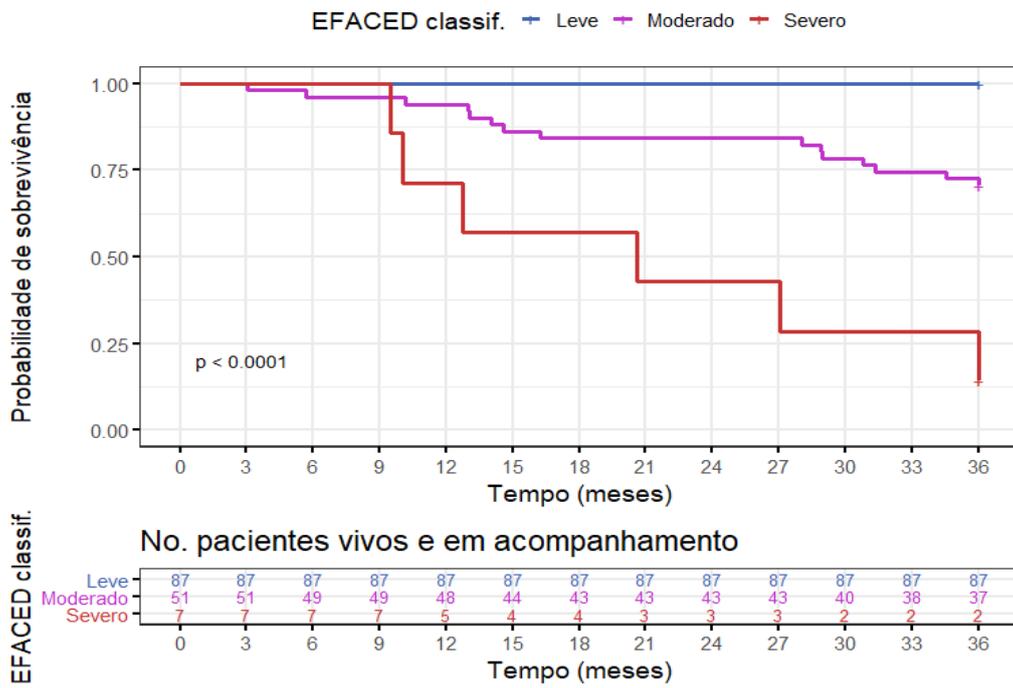
Considerando o tempo de sobrevivência até óbito ou transplante pulmonar, foram obtidas as curvas de Kaplan-Meier. Tanto ISWT quanto  $\dot{W}_{\max}$  %pred apresentam associação significativa com a sobrevivência, conforme indicam os valores de p apresentados nos gráficos (Figura 6, Figura 7) referentes ao teste de log-rank (quando analisadas univariadamente). Apresentam-se os gráficos também para o EFACED (Figura 8) e BSI (Figura 9).



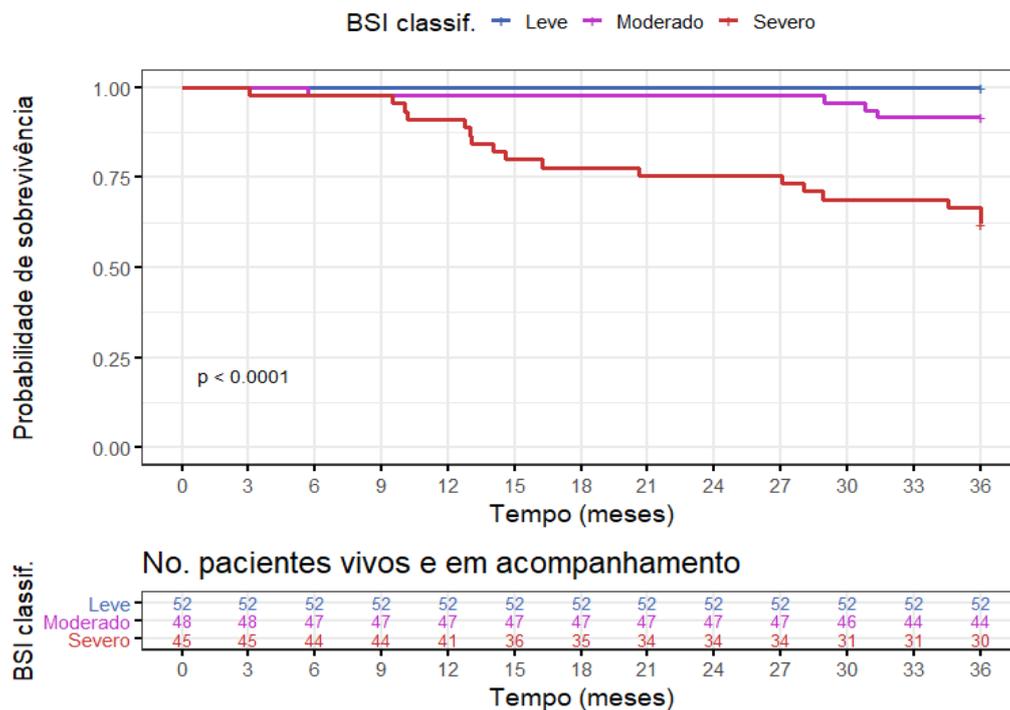
**Figura 6-** Curva de Kaplan Meier com tempo de sobrevivência de acordo com a variável ISWT, usando o corte obtido na maximização da soma da sensibilidade e especificidade (Curvas ROC)



**Figura 7-** Curva de Kaplan Meier com tempo de sobrevivência de acordo com a variável  $\dot{W}_{max}$  %pred usando o corte obtido na maximização da soma da sensibilidade e especificidade (Curvas ROC)



**Figura 8-** Curva de Kaplan Meier com tempo de sobrevivência de acordo com a variável EFACED



**Figura 9-** Curva de Kaplan Meier com tempo de sobrevivência de acordo com a variável BSI

Para a análise múltipla do tempo de sobrevida, foram ajustados modelos de Cox para as variáveis de exercício, incluindo ainda as variáveis Gênero e EFACED. Foram realizados modelos também considerando BSI no lugar de EFACED. Foram verificadas a validade da suposição de riscos proporcionais, não sendo rejeitada para nenhum dos casos. A cada 10 metros a mais percorrido no ISWT temos diminuição a taxa de óbito em 10% ( $p < 0,001$ ), usando E-FACED (Tabela 36) ou BSI (Tabela 37) no modelo.

**Tabela 36-** Modelo de Cox para sobrevida avaliando ISWT com EFACED

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
Gênero Feminino	-1,56	0,21	0,08	0,57	0,002
EFACED	0,56	1,75	1,36	2,26	< 0,001
ISWT	-0,01	0,99	0,99	1,00	< 0,001

**Tabela 37-** Modelo de Cox para sobrevida avaliando ISWT com BSI

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
Gênero Feminino	-1,72	0,18	0,07	0,47	0,001
BSI	0,23	1,26	1,13	1,40	< 0,001
ISWT	-0,01	0,99	0,98	0,99	< 0,001

Cada 10% a mais em  $\dot{W}_{max}$  %pred no TCPE diminui a taxa de óbito em 60% ( $p < 0,001$ ), usando E-FACED (Tabela 38) ou BSI (Tabela 39) no modelo.

**Tabela 38-** Modelo de Cox para sobrevida avaliando  $\dot{W}_{max}$  %pred com EFACED

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
Gênero Feminino	-0,90	0,41	0,16	1,04	0,061
EFACED	0,70	2,01	1,52	2,65	< 0,001
$\dot{W}_{max}$ %pred	-0,06	0,94	0,920	0,971	< 0,001

**Tabela 39-** Modelo de Cox para sobrevida avaliando  $\dot{W}$ max %pred com BSI

<b>Coeficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
Gênero Feminino	-0,43	0,65	0,26	1,65	0,367
BSI	0,27	1,30	1,16	1,47	< 0,001
$\dot{W}$ max %pred	-0,06	0,94	0,92	0,97	< 0,001

## ***6 Discussão***

---

## 6. Discussão

Este é o primeiro estudo prospectivo com portadores de bronquiectasias demonstrando que capacidade de exercício, avaliada pelo TCPE e ISWT, prediz mortalidade em 3 anos. Considerando-se a medida de capacidade de exercício pelo ISWT, temos que cada 10 metros a mais caminhado teste tem redução de 14% ( $1 - e^{-0,015 \cdot 10} = 1 - 0,86$ , p-valor < 0,001) na chance de óbito/transplante. Considerando-se a medida de capacidade de exercício pelo  $\dot{W}_{\max} \% \text{ pred}$ , temos que a cada 10 unidades a mais de  $\dot{W}_{\max} \% \text{ pred}$  há 57% a menos de chance de óbito/transplante ( $1 - e^{-0,084 \cdot 10} = 1 - 0,43$ , p = 0,001). Foi encontrado ponto de corte para ISWT de 288 metros (especificidade de 90% e sensibilidade de 71%) e para  $\dot{W}_{\max} \% \text{ pred}$  de 49,4% (especificidade de 83,7% e sensibilidade de 90%). Não foi encontrada associação com a medida de capacidade de exercício pelo  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  pois a maioria dos pacientes com desfecho óbito/transplante eram oxigênio-dependentes (18 de 24 casos, 85,7%). Não houve associação entre capacidade de exercício e exacerbações ou hospitalizações em 1 ano ou perda de função pulmonar em 3 anos.

A relação entre capacidade de exercício e desfechos clínicos de gravidade é bem documentada em algumas pneumopatias. Em pacientes portadores de DPOC, Spruit et al.<sup>110</sup> avaliou dados do estudo ECLIPSE (n = 2110) e encontrou relação entre TC6M e internações e mortalidade. Utilizando curva ROC, determinou valores preditivos de 334 metros para risco de óbito e 357 metros para risco de internação por exacerbação. Polkey et al.<sup>111</sup>, também com dados do ECLIPSE, demonstrou que uma redução no TC6M de 30 metros ou mais em 12 meses está relacionada a diminuição do risco de óbito (HR 1.93,

IC 95%, 1.29–2.90,  $p = 0,001$ ). Ringbaek et al.<sup>112</sup> estudou a relação entre ISWT e sobrevida para portadores de DPOC, 416 casos com média de idade 68,0 ( $\pm 9,3$ ), VEF<sub>1</sub> 34,9 ( $\pm 13$ ) e ISWT 190.4 (10-520). O risco de óbito aumentava significativamente quando o ISWT estava abaixo de 170 metros (RR = 2,84, IC 95 2,05-3,93,  $p = 0,001$ ). Notamos que a população deste estudo era mais velha e com pior VEF<sub>1</sub> do que nosso estudo, em que temos idade 45,79  $\pm$  14,33, mediana VEF<sub>1</sub> 49,17 (35,48 - 67,16) e ISWT 468,15 metros (376,88 – 569,05). Além disso, Williams et al.<sup>113</sup> validou o escore i-BODE, que incorpora o ISWT para predição de mortalidade em DPOC.

Em portadores de FC, diversos estudos avaliaram TCPE como preditores de desfechos clínicos. Em relação a exacerbações e hospitalizações, Pérez et al.<sup>114</sup> seguiu 77 crianças por 3 anos e encontrou que o  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  está relacionado a internações nesta população (HR 0,91,  $p = 0,03$ ). Donadio et al.<sup>115</sup> avaliou 66 crianças e adolescentes brasileiros portadores de FC e demonstrou que aqueles que andaram menos do que 80% do predito no teste de shuttle modificado tiveram um aumento de 3,9 vezes no RR de internações por exacerbações.

Estudos avaliaram também se capacidade de exercício prediz mortalidade em FC. Uma metanálise publicada por Vendrusculo et al.<sup>116</sup> avaliou 6 coortes com 551 casos e encontrou relação significativa entre mortalidade e  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  baixo ( $< 45$  ml/kg/min ou 82% pred), com RR de 4,9 (IC 95% 1,086 - 22,072,  $p = 0,039$ ). Em 2019, Hebestreit et al.<sup>117</sup> publicou um estudo retrospectivo com 433 pacientes, de 10 centros, incluindo Austrália, Europa e América do Norte. A sobrevida em 10 anos se correlacionou ao  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  no pico e a  $\dot{W}_{\text{max}}$ . Pacientes com  $\dot{V}O_{2\text{pico}} > 82\%$  pred e entre 59 e 81% pred tiveram, respectivamente, 72% e 49% menor risco de óbito ou transplante do que o grupo

< 58% pred. Para a  $\dot{W}_{max}$ , pacientes com valores > 92% pred apresentaram 58,3% menor chance de óbito, porém com  $p = 0,084$ . Apesar de serem portadores de bronquiectasias como nossos pacientes, apenas com diferente etiologia, as características basais eram bem distintas: média de idade  $16,6 \pm 6,1$  e VEF1  $73,4 \pm 21,8$ , com resultados de TCPE também diferentes:  $\dot{V}O_{2pico}$  % pred  $82 \pm 21$  e  $\dot{W}_{max}$  % pred  $91,2 \pm 23,2$  (nosso estudo  $62,9 \pm 15,8$  e  $64,2 \pm 23,8$ , respectivamente).

Para hipertensão arterial pulmonar, Billings et al.<sup>118</sup> avaliaram 418 casos (ISWT média  $140 \pm 210$ ) e determinaram que o ISWT > 120m tem sensibilidade de 65% e especificidade de 69% para prever sobrevida. Lewis et al.<sup>119</sup> avaliaram 1847 pacientes com hipertensão arterial pulmonar (ISWT médio 110, 40–220 metros) e determinaram 3 grupos de risco de mortalidade baseado no ISWT ( $p < 0,0001$ ): 0-180 metros (alto risco, > 10% de mortalidade em 1 ano), 190-330 metros (intermediário, 5 a 10%) e > 340 metros (baixo risco, < 5%). Notamos que a população deste estudo era apenas um pouco mais velha que nosso estudo ( $55 \pm 17$  anos, vs  $45,79 \pm 14,33$ ) e com ISWT mais baixo (110, IQR 40-220 vs 468,1, IQR 376,9 – 569,0). Assim como no estudo supracitado de DPOC, nossos pacientes apresentavam em média melhor capacidade de exercício medida pelo ISWT.

Comparando-se então nossos resultados com estudos de pacientes com bronquiectasias, apenas um trabalho prospectivo avaliou a relação entre capacidade de exercício e desfechos clínicos de gravidade. Hsieh et al.<sup>105</sup> avaliaram prospectivamente 69 pacientes portadores de bronquiectasias idiopáticas em um período de 6 anos, com o TC6M. A distância percorrida foi maior no grupo sobrevivente do que nos que foram a óbito ( $466,1 \pm 78,0$ ;  $3594 \pm 113,6$  respectivamente;  $p=0,001$ ). Além disso, a análise

multivariada mostrou o produto distância-saturação como o melhor preditor de mortalidade. (OR 0,983; IC95 0,974–0,993,  $p=0,001$ ). Em comparação com nossos pacientes, a amostra tinha maior idade (sobreviventes com média de  $56,8\pm 13,7$  vs  $45,79 \pm 14,33$  em nosso estudo) e melhor VEF<sub>1</sub> (sobreviventes com mediana 75,9, IQR 63,9–81,3 vs 49,17, IQR35,48 - 67,16), além de 20% de tabagista (prévios ou atuais, excluídos em nosso estudo). Apenas 23% desta amostra tinha infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (44,8% em nosso estudo). Alcaraz-Serrano et al.<sup>120</sup> avaliou prospectivamente sedentarismo em 64 pacientes com bronquiectasias, com BSI semelhantes a nossos pacientes: leve 36% (nosso estudo 35,9%), moderado 35% (33,1%) e grave 29 % (31%). A maioria de etiologia pós infecciosa (45% vs 40% em nosso estudo) ou idiopática (22% vs 17%). No entanto, algumas diferenças importantes: média de idade  $62,9\pm 14,9$  (vs  $45 \pm 14$ ), 31% ex-tabagistas, 36% com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (vs 45%), VEF<sub>1</sub>  $72\pm 19,8$  % pred (vs  $49,2 - IQR 35,5-67,2$ ). Pacientes que passavam ao menos 7,8 horas/dia em atividades sedentárias apresentavam um risco 5,9 vezes maior de hospitalização nos 12 meses seguintes, com sensibilidade de 73% e especificidade de 74% ( $p= 0,005$ ). Houve associação também com número de passos por dia e hospitalizações, com proposta de ponto de corte em  $\leq 6290$  passos/dia (sensibilidade de 61% e especificidade de 73%,  $p 0,003$ ). Alcaraz-Serrano et al.<sup>121</sup> publicou outro estudo prospectivo descrevendo que pacientes que exacerbam se tornam mais sedentários em 1 ano (OR 2,19; IC95% 1,12- 4,28).

Considerando os resultados apresentados e a revisão de literatura, concluímos que a avaliação de capacidade de exercício parece acrescentar na avaliação de prognóstico independente de outros conhecidos preditores, presentes nos escores EFACED e BSI. O TCPE e o ISWT refletem não só a resposta do sistema respiratório, mas também

cardiovascular e muscular. Além disso, a capacidade de exercício pode estar relacionada a inflamação e infecção crônica, importantes componentes na patogênese das bronquiectasias. Em FC, van de Weert-van Leeuwen et al.<sup>122</sup> avaliou uma coorte prospectiva com 149 adolescentes e avaliou a queda de  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  máximo ao longo do seguimento ( $2.8 \pm 1.7$  anos). Houve maior queda nos pacientes com aumento de níveis de imunoglobulina G ( $-0,54$  ml/kg,  $p = 0,020$ ) e presença de *Pseudomonas aeruginosa* ( $-4,60$  ml/kg,  $p = 0,007$ ). De Camargo et al.<sup>123</sup> estudou 74 adultos com bronquiectasias em relação a 42 controles e encontrou correlação entre  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  e IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$  e TBARS ( $r = -0,408$  com  $p = 0,001$ ;  $r = -0,308$  com  $p = 0,013$ ;  $r = -0,277$  com  $p = 0,026$ ;  $r = 0,314$  com  $p = 0,011$ , respectivamente). Estes pacientes apresentavam em sua maioria EFACED leve (34%) ou moderado (45%). A relação entre exercício e inflamação em bronquiectasias também foi documentada por Araújo et al.<sup>124</sup>, que demonstraram com 41 casos que a reabilitação pulmonar pode levar a diminuição de níveis de fibrinogênio ( $92,8$  vs  $47,1$  mg/dl;  $p < 0,01$ ).

Em relação aos resultados de declínio de VEF<sub>1</sub>, a média foi de  $-22,28$  ml/ano com desvio padrão de  $81,03$ , com variação de  $-205$  a  $+305$  mL/ano. Essa grande variação entre os pacientes pode ser atribuída a diversos fatores. Primeiro, a grande variabilidade de VEF<sub>1</sub> na avaliação basal ( $12,12$  a  $137,05\%$ ). Pacientes com VEF<sub>1</sub> mais baixo não tem reserva para perder ao longo dos anos e tem maior risco de óbito/transplante. Além disso, a amostra foi calculada a partir de um estudo de DPOC e a perda de seguimento para este desfecho foi maior do que esperada (houve 25% de perda em relação aos 145 pacientes iniciais, maior do que os 10% considerados no cálculo amostral). Outro ponto a ser considerado é a janela de  $\pm 8$  semanas entre as visitas, que poderia levar a variações funcionais por sazonalidade e diferenças climáticas. A própria importância desde

desfecho pode ser questionada. Há muito tempo discute-se em DPOC que VEF<sub>1</sub> e seu declínio talvez não sejam bons desfechos isolados para estudos, devido a importância de sintomas, qualidade de vida, exacerbações e sobrevida<sup>125 126</sup>.

Como citado previamente, a capacidade de exercício é uma importante variável por englobar diversos aspectos do paciente com bronquiectasias, avaliando simultaneamente o acomplamento cardiorrespiratório, associados a componentes muscular e inflamatório. A utilização do TCPE, medida padrão-ouro para capacidade de exercício, é um forte ponto deste trabalho. A associação do ISWT reforça este trabalho por ser um teste simples e prático que pode facilmente ser adotado na prática clínica. Como outros pontos fortes, temos o desenho prospectivo do estudo, com uma amostra relativamente grande e sem nenhuma perda de seguimento em relação ao status vital em 3 anos, fortalecendo os resultados do desfecho mortalidade/óbito. Além disso, os escores de EFACED e BSI expressam que a amostra estudada abrange diversas gravidades de pacientes, potencializando a aplicabilidade clínica.

Uma limitação importante em estudos com bronquiectasias é sempre a validação externa, visto a heterogeneidade desta patologia. A população estudada difere em alguns aspectos de outras coortes internacionais, como Estados Unidos (n = 1826)<sup>127</sup>, Índia (n = 2195)<sup>128</sup>, Europa (n = 2596)<sup>129</sup> e Austrália (n = 529)<sup>130</sup>. A primeira diferença notável é a média de idade,  $45,8 \pm 14,3$  anos neste estudo, 56 anos (41-66) na Índia e maior que 60 anos nos EUA, Europa e Austrália. Uma possível justificativa para esta diferença seria a variação de etiologias nestas coortes. Idiopática e pós infecciosa são as etiologias mais comuns na maioria dos estudos na literatura, assim como nossa população apresentada. No entanto, nossa terceira etiologia mais frequente é discinesia ciliar (15,2%), que se

apresenta em pequena proporção nas coortes citadas (3,4% na Austrália, 3% nos EUA e menos de 1% na Índia). Sendo uma doença genética, o diagnóstico desta etiologia deve ser precoce para evitar a progressão da doença, sendo prevalente em crianças e adultos jovens<sup>131</sup>. Outra diferença relevante entre as etiologias seria a exclusão de portadores de DPOC deste estudo, geralmente mais velhos<sup>132</sup> e com menor capacidade de exercício<sup>133</sup>. Nas coortes de bronquiectasias internacionais descritas, temos DPOC em 20% nos EUA, 9% na Europa, 5,3% na Índia e 3,4% na Austrália. A decisão de excluir DPOC neste estudo foi feita visando selecionar pacientes com predomínio de bronquiectasias em suas fisiopatologias e quadros clínicos, evitando casos mais enfisematosos ou com pequeno componente clínico de bronquiectasias. Cordova-Rivera et al.<sup>134</sup> comparou níveis de atividade física entre bronquiectasias, asma grave e DPOC, com média de passos por dia de 5351 (3522–7834), 5385 (3941–7844) e 2858 (1754–5146) respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Comparando-se TC6M, também houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ) entre asma grave (477; 452-503), bronquiectasias (453; 424-482) e DPOC (383; 353- 413).

Encontramos outra diferença importante entre as coortes quando comparamos infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. A prevalência de neste estudo é de 44,8%, enquanto EUA é de 33% e Europa, Índia e Austrália é até 15%. A função pulmonar também destoa: mediana VEF<sub>1</sub> de 49% predito nesta população, 61% na Índia, e acima de 70% na Europa e Austrália. Uma hipótese para estas diferenças seria o atraso no diagnóstico destes pacientes e dificuldade de acesso a tratamentos adequados. No caso da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, é recomendada a tentativa de erradicação na primo-infecção. No entanto, a baixa disponibilidade de antibiótico inalatório em nosso serviço provavelmente diminui as taxas de sucesso de erradicação.

Outras limitações de nosso estudo incluem não avaliarmos a qualidade de vida como desfecho, visto que este é um importante desfecho clínico. Além disso, a perda de seguimento, especialmente para o desfecho declínio de VEF<sub>1</sub>, e vieses de memória em relembrar exacerbações entre os 12 meses de cada visita, são limitações a serem consideradas. Para tentar compensar este possível viés, utilizamos também informações de prontuário, já que geralmente as consultas regulares ocorrem com um mínimo de 6 meses em nosso ambulatório.

## ***7 Conclusões***

---

## 7. Conclusões

As medidas de capacidade de exercício  $\dot{V}_{\text{max}} \text{ \%pred}$  e ISWT são preditoras de mortalidade em 3 anos para pacientes portadores de bronquiectasias. Sugere-se o uso de 288 metros como ponto de corte para ISWT e 49,4% para  $\dot{V}_{\text{max}} \text{ \%pred}$ , não foram encontradas associações entre capacidade de exercício e número de exacerbações e hospitalizações em 1 ano ou declínio de função pulmonar em 3 anos.



## 8. Anexos

**Tabela 40-** Valores de sensibilidades e especificidades de acordo com os pontos de corte para ISWT.

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
899,35	0,008	1,000
831,35	0,016	1,000
808	0,024	1,000
799,35	0,032	1,000
790,5	0,040	1,000
744,4	0,048	1,000
698,75	0,056	1,000
690,5	0,065	1,000
685	0,073	1,000
679,5	0,081	1,000
676,75	0,089	1,000
675,75	0,097	1,000
674	0,105	1,000
672,5	0,113	1,000
671	0,121	1,000
664	0,129	1,000
657,5	0,137	1,000
653,75	0,145	1,000
650,25	0,153	1,000
649	0,161	1,000
647	0,169	1,000
636,5	0,177	1,000
621,6	0,185	1,000

---

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
602,45	0,194	1,000
586,85	0,202	1,000
580,35	0,210	1,000
573,5	0,218	1,000
569,9	0,226	1,000
568,4	0,226	0,952
568	0,226	0,905
566,25	0,234	0,905
564,4	0,242	0,905
561,75	0,250	0,905
557,25	0,258	0,905
553,5	0,266	0,905
550,85	0,274	0,905
549,5	0,282	0,905
548,55	0,298	0,905
547,55	0,306	0,905
538,4	0,315	0,905
529,25	0,323	0,905
520,6	0,331	0,905
511,45	0,339	0,905
505,35	0,347	0,905
494,5	0,355	0,905
488,15	0,363	0,905
486,65	0,371	0,905
485,5	0,379	0,905
482,85	0,387	0,905
480,35	0,395	0,905
479,5	0,403	0,905
478,25	0,411	0,905

---

---

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
476,1	0,419	0,905
473,85	0,427	0,905
471,5	0,435	0,905
469,5	0,452	0,905
468,15	0,460	0,905
466,15	0,468	0,905
463,65	0,468	0,857
462	0,476	0,857
461,35	0,484	0,857
460,5	0,492	0,857
459,5	0,500	0,857
458,35	0,532	0,857
457,6	0,540	0,857
454,6	0,548	0,857
451,5	0,556	0,857
450,65	0,565	0,857
449,5	0,573	0,857
447,65	0,581	0,857
445,15	0,589	0,857
442,15	0,597	0,857
440,15	0,605	0,857
439,5	0,613	0,857
437,85	0,621	0,857
436,35	0,629	0,857
435	0,637	0,857
429,85	0,645	0,857
402,85	0,653	0,857
379,75	0,661	0,857
379	0,669	0,857

---

---

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
378	0,685	0,857
377,25	0,694	0,810
376,75	0,702	0,810
374,25	0,710	0,810
371,25	0,710	0,714
370,25	0,718	0,714
369	0,726	0,714
367,75	0,734	0,714
366,25	0,742	0,714
364	0,750	0,714
362,25	0,758	0,714
360,75	0,766	0,714
358,75	0,774	0,714
357,25	0,782	0,714
355,5	0,790	0,714
352,75	0,798	0,714
350,75	0,806	0,714
349,25	0,815	0,714
348,25	0,823	0,714
347	0,831	0,714
342,5	0,839	0,714
337,5	0,847	0,714
328,35	0,855	0,714
319	0,863	0,714
309,3	0,871	0,714
296,3	0,879	0,714
290,15	0,887	0,714
288,5	0,895	0,714
287,9	0,903	0,714

---

---

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
287,05	0,903	0,667
283,9	0,911	0,667
281,1	0,911	0,619
280,2	0,927	0,619
278,7	0,935	0,571
273,85	0,944	0,571
265	0,944	0,524
259,75	0,944	0,476
256,75	0,952	0,476
251,4	0,960	0,476
242,65	0,960	0,429
234,5	0,960	0,381
230,9	0,960	0,286
228	0,960	0,238
225,45	0,960	0,190
221,95	0,960	0,143
218,95	0,976	0,143
218	0,984	0,143
213,4	0,984	0,095
202,6	0,984	0,048
183,1	0,992	0,048
168,5	1,000	0,048

---

**Tabela 41-** Valores de sensibilidades e especificidades de acordo com os pontos de corte para  $\dot{W}_{\max}$  %pred

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
123,013	0,008	1,000
120,550	0,016	1,000
118,223	0,024	1,000
112,179	0,033	1,000
107,550	0,041	1,000
107,094	0,049	1,000
106,375	0,057	1,000
104,500	0,065	1,000
102,706	0,073	1,000
101,815	0,081	1,000
98,818	0,089	1,000
94,859	0,098	1,000
93,242	0,106	1,000
92,689	0,114	1,000
91,275	0,122	1,000
89,885	0,130	1,000
89,446	0,138	1,000
89,365	0,146	1,000
88,711	0,154	1,000
88,024	0,163	1,000
87,875	0,171	1,000
87,724	0,179	1,000
87,284	0,187	1,000
86,936	0,195	1,000
86,742	0,203	1,000
86,259	0,211	1,000

---

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
85,889	0,220	1,000
84,704	0,228	1,000
83,375	0,236	1,000
83,004	0,244	1,000
82,742	0,252	1,000
82,468	0,260	1,000
82,242	0,268	1,000
81,818	0,276	1,000
81,372	0,285	1,000
81,173	0,293	1,000
80,791	0,301	1,000
80,486	0,309	1,000
79,981	0,317	1,000
79,158	0,325	1,000
78,610	0,333	1,000
78,416	0,341	1,000
78,126	0,350	1,000
77,513	0,358	1,000
76,822	0,366	1,000
75,864	0,382	1,000
74,604	0,390	1,000
73,888	0,398	1,000
73,705	0,407	1,000
73,420	0,415	1,000
73,150	0,423	1,000
72,380	0,431	1,000
71,306	0,439	1,000
70,828	0,447	1,000
70,515	0,455	1,000

---

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
70,163	0,463	1,000
69,784	0,472	1,000
69,423	0,480	1,000
69,235	0,488	1,000
69,051	0,496	1,000
68,834	0,504	1,000
68,621	0,512	1,000
68,178	0,520	1,000
67,806	0,528	1,000
67,695	0,537	1,000
67,358	0,545	1,000
67,003	0,553	1,000
66,413	0,561	1,000
65,802	0,569	1,000
65,331	0,577	1,000
64,758	0,585	1,000
63,948	0,593	1,000
63,063	0,602	1,000
62,716	0,610	1,000
62,593	0,618	1,000
62,453	0,626	1,000
62,383	0,634	1,000
62,096	0,642	1,000
61,773	0,650	1,000
61,372	0,659	1,000
60,302	0,667	1,000
58,995	0,675	1,000
58,329	0,683	1,000
58,106	0,691	1,000

---

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
57,874	0,691	0,950
57,625	0,699	0,950
57,376	0,707	0,950
56,113	0,715	0,950
54,841	0,724	0,950
54,641	0,732	0,950
54,337	0,740	0,950
53,987	0,748	0,950
53,709	0,756	0,950
53,201	0,764	0,950
52,645	0,772	0,950
52,356	0,772	0,900
52,213	0,780	0,900
52,129	0,789	0,900
51,799	0,797	0,900
50,758	0,805	0,900
49,841	0,813	0,900
49,663	0,821	0,900
49,597	0,829	0,900
49,409	0,837	0,900
48,295	0,837	0,850
47,313	0,846	0,850
46,553	0,854	0,850
45,758	0,862	0,850
45,635	0,870	0,800
44,283	0,870	0,750
42,993	0,878	0,750
42,916	0,878	0,700
42,262	0,886	0,700

---

<b>Limiar</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>
41,104	0,886	0,600
40,270	0,894	0,600
39,876	0,902	0,600
38,941	0,911	0,600
37,882	0,911	0,550
37,621	0,919	0,550
36,803	0,927	0,550
35,808	0,935	0,550
35,427	0,943	0,550
33,835	0,943	0,500
32,125	0,951	0,500
31,623	0,959	0,500
30,866	0,959	0,450
30,152	0,967	0,450
29,773	0,967	0,400
29,308	0,967	0,350
28,676	0,976	0,350
28,010	0,984	0,350
26,928	0,984	0,300
26,083	0,984	0,250
25,523	0,992	0,250
24,342	0,992	0,200
21,457	0,992	0,150
16,841	0,992	0,100
13,707	0,992	0,050
12,680	0,992	0,000

---

## ***9 Referências***

---

## 9. Referências

---

<sup>1</sup> King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:411-9.

<sup>2</sup> Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, *et al*. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1277-84.

<sup>3</sup> Chalmers JD, Elborn JS. Reclaiming the name 'bronchiectasis'. *Thorax*. 2015 May;70(5):399-400.

<sup>4</sup> Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. 2017;14(4):377-84.

<sup>5</sup> Martinez-Garcia MA, Maiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, *et al*. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(2):79-87.

<sup>6</sup> Ringshausen JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, *et al*. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47(1):186-93.

<sup>7</sup> Marostica PJ, Fischer GB. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis: a perspective from South America. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(4):275-80.

<sup>8</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância à Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2019 Apr 1]. Perfil da morbimortalidade por doenças respiratórias crônicas no Brasil, 2003 a 2013. *Boletim Epidemiológico*. 2016;47(19). [Adobe Acrobat document, 9 p.]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/06/2015-026-doencas-respiratoriascronicas.pdf>

---

<sup>9</sup> Joish VN, Spilsbury-Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):299-304.

<sup>10</sup> de la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016.

<sup>11</sup> Goeminne PC, Hernandez F, Diel R, Filonenko A, Hughes R, Juelich F, Solomon GM, Upton A, Wichmann K, Xu W, Chalmers JD. The economic burden of bronchiectasis - known and unknown: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2019 Feb 28;19(1):54. doi: 10.1186/s12890-019-0818-6. PMID: 30819166; PMCID: PMC6393984.

<sup>12</sup> DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>

<sup>13</sup> Joish VN, Spilsbury-Cantalupo M, Operschall E, Luong B, Boklage S. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):299-304.

<sup>14</sup> de la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016.

<sup>15</sup> Goeminne PC, Hernandez F, Diel R, Filonenko A, Hughes R, Juelich F, et al. The economic burden of bronchiectasis - known and unknown: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):54.

<sup>16</sup> DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>

<sup>17</sup> Tsang KW, Bilton D. Clinical challenges in managing bronchiectasis. *Respirology*. 2009;14(5):637-50.

<sup>18</sup> Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(6):1163-70.

<sup>19</sup> McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):647-56.

<sup>20</sup> Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1764-70.

- 
- <sup>21</sup> Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;147:6-15.
- <sup>22</sup> Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):289-96.
- <sup>23</sup> Athanazio R. Airway disease: similarities and differences between asthma, COPD and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1335-43.
- <sup>24</sup> Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021;42(4):499-512.
- <sup>25</sup> Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J.* 2008;31(2):396-406.
- <sup>26</sup> Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4--Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax.* 2008;63(3):269-76
- <sup>27</sup> Ong TH, Eng P. Massive hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):317-20.
- <sup>28</sup> Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest.* 1995;108(4):955-61.
- <sup>29</sup> 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.
- <sup>30</sup> Palwatwichai A, Chaoprasong C, Vattanatham A, Wongs A, Jatakanon A. Clinical, laboratory findings and microbiologic characterization of bronchiectasis in Thai patients. *Respirology.* 2002;7(1):63-6.
- <sup>31</sup> King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med J.* 2006 ;36(11):729-37.
- <sup>32</sup> Clofent D, Álvarez A, Traversi L, Culebras M, Loor K, Polverino E. Comorbidities and mortality risk factors for patients with bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(5):623-34.
- <sup>33</sup> McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):969-79.

---

<sup>34</sup> Martínez-García MA, Bekki A, Beaupertuy T, Vergara AM. Is bronchiectasis associated with cardiovascular disease? *Respir Med Res*. 2022;81:100912.

<sup>35</sup> Méndez R, Feced L, Alcaraz-Serrano V, González-Jiménez P, Bouzas L, Alonso R, et al. Cardiovascular Events During and After Bronchiectasis Exacerbations and Long-term Mortality. *Chest*. 2022;161(3):629-36.

<sup>36</sup> Kapur N, Masters IB, Chang AB. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations. *Respir Med*. 2009;103(11):1681-7.

<sup>37</sup> Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):158-64.

<sup>38</sup> Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010;138(4):944-9.

<sup>39</sup> 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.

<sup>40</sup> Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1410-1420.

<sup>41</sup> Martínez-García MÁ, Athanazio R, Gramblicka G, Corso M, Cavalcanti Lundgren F, Fernandes de Figueiredo M, et al. Prognostic Value of Frequent Exacerbations in Bronchiectasis: The Relationship With Disease Severity. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(2):81-87.

<sup>42</sup> Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1260–1267.

<sup>43</sup> Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):975-82.

---

<sup>44</sup> Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1702053.

<sup>45</sup> Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, Thompson B, Wanner A, O'Donnell AE. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):213-226.

<sup>46</sup> Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(6):691-702.

<sup>47</sup> Loeve M, van Hal PT, Robinson P, de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. *Thorax*. 2009;64(10):876-82.

<sup>48</sup> Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1383-93.

<sup>49</sup> Nucci MCNM, Fernandes FLA, Salge JM, Stelmach R, Cukier A, Athanazio R. Characterization of the severity of dyspnea in patients with bronchiectasis: correlation with clinical, functional, and tomographic aspects. *J Bras Pneumol*. 2020 ;46(5):e20190162.

<sup>50</sup> King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Gallagher M, Holmes PW. Outcome in adult bronchiectasis. *COPD*. 2005;2(1):27-34.

<sup>51</sup> Baughman P, Marott JL, Lange P, Andrew M, Hnizdo E. Health outcomes associated with lung function decline and respiratory symptoms and disease in a community cohort. *COPD*. 2011;8(2):103-13.

<sup>52</sup> Kapur N, Masters IB, Chang AB. Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: what influences lung function stability? *Chest*. 2010;138(1):158-64.

<sup>53</sup> Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1601-4.

<sup>54</sup> Chandrasekaran R, Mac Aogain M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):83.

---

<sup>55</sup> Martínez-García MA, Oscullo G, Posadas T, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, et al.. *Pseudomonas aeruginosa* and lung function decline in patients with bronchiectasis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):428-434.

<sup>56</sup> Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(11):1602-11.

<sup>57</sup> Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51(2).

<sup>58</sup> Athanazio RA, Rached SZ, Rohde C, Pinto RC, Fernandes FL, Stelmach R. Should the bronchiectasis treatment given to cystic fibrosis patients be extrapolated to those with bronchiectasis from other causes? *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):425-31.

<sup>59</sup> Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Inflammatory Responses, Spirometry, and Quality of Life in Subjects With Bronchiectasis Exacerbations. *Respir Care*. 2015;60(8):1180-9

<sup>60</sup> Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739-45.

<sup>61</sup> Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.

<sup>62</sup> Ozalp O, Inal-Ince D, Calik E, Vardar-Yagli N, Saglam M, Savci S, et al. Extrapulmonary features of bronchiectasis: muscle function, exercise capacity, fatigue, and health status. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):3.

<sup>63</sup> Lee AL, Button BM, Ellis S, Stirling R, Wilson JW, Holland AE, et al. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med*. 2009;103(5):780-5.

<sup>64</sup> O'Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R, Jones PW. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2002;96(9):686-92.

---

<sup>65</sup> Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, *et al.* Six-minute walk test in Chinese adults with clinically stable bronchiectasis: association with clinical indices and determinants. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(4):843-52.

<sup>66</sup> Yildiz S, Inal-Ince D, Calik-Kutukcu E, Vardar-Yagli N, Saglam M, Arikan H, *et al.* Clinical Determinants of Incremental Shuttle Walk Test in Adults with Bronchiectasis. *Lung.* 2018;196(3):343-9.

<sup>67</sup> Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol.* 2002;28:166-206.

<sup>68</sup> 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.* 2003;21(5):743-8.

<sup>69</sup> de Camargo AA, Boldorini JC, Holland AE, de Castro RAS, Lanza FC, Athanazio RA, *et al.* Determinants of Peripheral Muscle Strength and Activity in Daily Life in People With Bronchiectasis. *Phys Ther.* 2018;98(3):153-61.

<sup>70</sup> de Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanazio RA, Lanza FC, Sampaio LM, *et al.* Incremental shuttle walking test: a reproducible and valid test to evaluate exercise tolerance in adults with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):892-9.

<sup>71</sup> Cartlidge MK, Smith MP, Bedi P, Donaldson S, Clarke A, Mantoani LC, *et al.* Validation of the Incremental Shuttle Walk Test as a Clinical End Point in Bronchiectasis. *Chest.* 2018;154(6):1321-1329.

<sup>72</sup> Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, *et al.* Minimal important difference in field walking tests in non-cystic fibrosis bronchiectasis following exercise training. *Respir Med.* 2014;108(9):1303-9.

<sup>73</sup> Walsh JA, Patel S, Barker RE, Jones SE, Wynne SC, Kon SSC, *et al.* The Minimum Clinically Important Difference of the Incremental Shuttle Walk Test in Bronchiectasis: A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(3):375-378.

<sup>74</sup> José A, Ramos TM, de Castro RAS, de Oliveira CS, de Camargo AA, Athanazio RA, *et al.* Reduced Physical Activity With Bronchiectasis. *Respir Care.* 2018;63(12):1498-1505.

---

<sup>75</sup> Cakmak A, Inal-Ince D, Sonbahar-Ulu H, Bozdemir-Ozel C, Ozalp O, Calik-Kutukcu E, et al. Physical activity of patients with bronchiectasis compared with healthy counterparts: A cross-sectional study. *Heart Lung*. 2020;49(1):99-104.

<sup>76</sup> Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(7):1390-7.

<sup>77</sup> Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34(4):843-9.

<sup>78</sup> Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med*. 2014;108(2):287-96.

<sup>79</sup> 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; 5: 576–585.

<sup>80</sup> Martínez-García M, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz Carro L, 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.

<sup>81</sup> Athanazio R, Pereira MC, Gramblicka G, Cavalcanti-Lundgren F, de Figueiredo MF, Arancibia F, et al. Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):73.

<sup>82</sup> 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 Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:275-84.

<sup>83</sup> Kim C, Park YB, Park SY, Park S, Kim CH, Park SM, et al. COPD patients with exertional desaturation are at a higher risk of rapid decline in lung function. *Yonsei Med J*. 2014;55(3):732-8.

<sup>84</sup> Moberg M, Vestbo J, Martinez G, Williams JE, Ladelund S, Lange P, et al. Validation of the i-BODE index as a predictor of hospitalization and mortality in patients with COPD participating in pulmonary rehabilitation. *COPD*. 2014;11(4):381-7.

<sup>85</sup> Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132(6):1778-85.

---

<sup>86</sup> Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-9.

<sup>87</sup> Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33.

<sup>88</sup> Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327(25):1785-8.

<sup>89</sup> Huang HY, Sheng TF, Lin CW, Wang TW, Lo CY, Chung FT, et al. Oxygen desaturation during the 6-min walk test as a risk for osteoporosis in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):28.

<sup>90</sup> Blakney RA, Ricotta EE, Follmann D, Drew J, Carey KA, Glass LN, et al. The 6-minute walk test predicts mortality in a pulmonary nontuberculous mycobacteria-predominant bronchiectasis cohort. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):75.

<sup>91</sup> Metersky ML. The initial evaluation of adults with bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):219-31.

<sup>92</sup> Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, Group BTsBn-CG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:i1-58.

<sup>93</sup> Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002;28(3):S1-S82.

<sup>94</sup> Pereira CAC, et al. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *J Pneumol* 1996; 22(3):105-64.

<sup>95</sup> Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580-6.

<sup>96</sup> Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(5):1558-64.

<sup>97</sup> Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of

---

Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1997;10(11):2662-89.

<sup>98</sup> American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 ;167(2):211-77.

<sup>99</sup> Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.

<sup>100</sup> Probst VS, Hernandes NA, Teixeira DC, Felcar JM, Mesquita RB, Gonçalves CG, *et al*. Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respir Med*. 2012;106(2):243-8.

<sup>101</sup> Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992 ;47(12):1019-24.

<sup>102</sup> Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Romón-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132(5):1565-72.

<sup>103</sup> Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, bakke P *et al*. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:1184-92

<sup>104</sup> Changhwan K, Joon BS, Sang ML, Jae SL, Jin WH, Jin HL *et al*. Exertional Desaturation as a Predictor of Rapid Lung Function Decline in COPD. *Respiration* 2013;86:109–116.

<sup>105</sup> Hsieh MH, Fang YF, Chung FT, Lee CS, Chang YC, Liu YZ, *et al*. Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2017;9(9):3168-76

<sup>106</sup> Desmarais, B. A., Harden, J. J., 2013, “Testing for Zero Inflation in Count Models: Bias Correction for the Vuong Test” *Stata Journal*, 13, 4, 810-835

<sup>107</sup> R Core Team (2020) *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>.

<sup>108</sup> Wickham, H. (2009) *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. 3<sup>a</sup> ed. Springer, 221p.

---

<sup>109</sup> Xavier Robin, Natacha Turck, Alexandre Hainard, Natalia Tiberti, Frédérique Lisacek, Jean-Charles Sanchez and Markus Müller (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12, p. 77. DOI: 10.1186/1471-2105-12-77 <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/12/77/>

<sup>110</sup> Spruit MA, Polkey MI, Celli B, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):291-7.

<sup>111</sup> Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. B; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):382-6..

<sup>112</sup> Ringbaek T, Martinez G, Brøndum E, Thøgersen J, Morgan M, Lange P. Shuttle walking test as predictor of survival in chronic obstructive pulmonary disease patients enrolled in a rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30(6):409-14.

<sup>113</sup> Williams JE, Green RH, Warrington V, Steiner MC, Morgan MD, Singh SJ. Development of the i-BODE: validation of the incremental shuttle walking test within the BODE index. *Respir Med*. 2012 Mar;106(3):390-6.

<sup>114</sup> Pérez M, Groeneveld IF, Santana-Sosa E, Fiuza-Luces C, Gonzalez-Saiz L, Villa-Asensi JR, et al. Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(7):641-9.

<sup>115</sup> Donadio MVF, Vendrusculo FM, Campos NE, Becker NA, de Almeida IS, Queiroz KCV, et al. The modified shuttle test as a predictor of risk for hospitalization in youths with cystic fibrosis: A two-year follow-up study. *J Cyst Fibros*. 2021 ;20(4):648-654.

<sup>116</sup> Vendrusculo FM, Heinzmann-Filho JP, da Silva JS, Perez Ruiz M, Donadio MVF. Peak Oxygen Uptake and Mortality in Cystic Fibrosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2019;64(1):91-98.

<sup>117</sup> Hebestreit H, Hulzebos EHJ, Schneiderman JE, Karila C, Boas SR, Kriemler S, et al. Prognostic Value of CPET in CF Study Group. *Cardiopulmonary Exercise Testing*

---

Provides Additional Prognostic Information in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(8):987-995.

<sup>118</sup> Billings CG, Hurdman JA, Condliffe R, Elliot CA, Smith IA, Austin M, et al. Incremental shuttle walk test distance and autonomic dysfunction predict survival in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(8):871-879.

<sup>119</sup> Lewis RA, Billings CG, Hurdman JA, Smith IA, Austin M, Armstrong IJ, et al. Maximal Exercise Testing Using the Incremental Shuttle Walking Test Can Be Used to Risk-Stratify Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(1):34-43.

<sup>120</sup> Alcaraz-Serrano V, Gimeno-Santos E, Scioscia G, Gabarrús A, Navarro A, Herrero-Cortina B, et al. Association between physical activity and risk of hospitalisation in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1902138.

<sup>121</sup> Alcaraz-Serrano V, Arbillaga-Etxarri A, Oscanoa P, Fernández-Barat L, Bueno L, Amaro R, et al. Exacerbations and Changes in Physical Activity and Sedentary Behaviour in Patients with Bronchiectasis after 1 Year. *J Clin Med.* 2021;10(6):1190.

<sup>122</sup> van de Weert-van Leeuwen PB, Slieker MG, Hulzebos HJ, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;39(4):893-8.

<sup>123</sup> de Camargo AA, de Castro RAS, Vieira RP, Oliveira-Júnior MC, Araujo AA, De Angelis K, et al. Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adults with Bronchiectasis: Association with Clinical and Functional Features. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e2474.

<sup>124</sup> Araújo AS, Figueiredo MR, Lomonaco I, Lundgren F, Mesquita R, Pereira EDB. Effects of Pulmonary Rehabilitation on Systemic Inflammation and Exercise Capacity in Bronchiectasis: A Randomized Controlled Trial. *Lung.* 2022;200(3):409-417.

<sup>125</sup> Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121(5):1434-40.

<sup>126</sup> Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. *Chest.* 2000;117(2 Suppl):15S-9S.

<sup>127</sup> Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Bronchiectasis Research Registry Consortium. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest.* 2017;151(5):982-992.

<sup>128</sup> Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health*. 2019;7(9):e1269-e1279.

<sup>129</sup> Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701953.

<sup>130</sup> Visser SK, Bye PTP, Fox GJ, Burr LD, Chang AB, Holmes-Liew CL, et al. Australian adults with bronchiectasis: The first report from the Australian Bronchiectasis Registry. *Respir Med*. 2019;155:97-103.

<sup>131</sup> Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, Amirav I, Barbato A, Behan L, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601181.

<sup>132</sup> Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1764-70.

<sup>133</sup> Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. Physical activity associates with disease characteristics of severe asthma, bronchiectasis and COPD. *Respirology*. 2019;24(4):352-360.

<sup>134</sup> Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. Physical activity associates with disease characteristics of severe asthma, bronchiectasis and COPD. *Respirology*. 2019;24(4):352-360.