

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

PROGRAMA DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

ANDERSON ALVES DE CAMARGO

**Efeitos da reabilitação pulmonar associada à fisioterapia respiratória vs
fisioterapia respiratória na capacidade física, força muscular periférica e
qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia: ensaio clínico
randomizado e controlado**

São Paulo

2015

ANDERSON ALVES DE CAMARGO

**Efeitos da reabilitação pulmonar associada à fisioterapia respiratória vs
fisioterapia respiratória na capacidade física, força muscular periférica e
qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia: ensaio clínico
randomizado e controlado**

Defesa de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Reabilitação.

Doutorando: Anderson Alves de Camargo

Orientadora: Prof^a Dra Simone Dal Corso

Co-Orientador: Prof. Dr. Rafael Stelmach

Camargo, Anderson Alves de.

Efeitos da reabilitação pulmonar associada à fisioterapia respiratória vs fisioterapia respiratória na capacidade física, força muscular periférica e qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia: ensaio clínico randomizado e controlado./ Anderson Alves de Camargo. 2015.

142 f.

Tese (doutorado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2015.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Simone Dal Corso.

1. Bronquiectasia. 2. Reabilitação pulmonar. 3. Fisioterapia respiratória. 4. Questionário de qualidade de vida.

I. Dal Corso, Simone. II. Título

CDU 615.8

São Paulo, 16 de dezembro de 2015.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): Anderson Alves de Camargo

Título da Tese: "Efeitos da reabilitação pulmonar associada à fisioterapia respiratória vs fisioterapia respiratória na capacidade física força muscular periférica e qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia: ensaio clínico randomizado e controlado".

Presidente: PROFA. DRA. SIMONE DAL CORSO Simone Dal Corso

Membro: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO Luciana Maria Malosá Sampaio

Membro: PROFA. DRA. FERNANDA DE CORDOBA LANZA Fernanda de Cordoba Lanza

Membro: PROF. DR. ANDRÉ LUIZ ALBUQUERQUE André Luiz Albuquerque

Membro: PROFA. DRA. CARLA MALAGUTI Carla Malaguti

DEDICATÓRIA

Ao criador e formador de todas as coisas: Deus

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por toda a compaixão, conforto e condições de hoje estar de pé. Em todos os momentos em que cheguei a me sentir só, sei que tu estavas comigo. E Ele foi quem me sustentou.

A minha mamãe Maria, por ser a mulher guerreira e conselheira para todas as horas. Ao meu irmão, por ter demonstrado que nos momentos mais críticos, sempre estará para me ajudar. Ao meu pai, por estar presente nos períodos em que mais precisei.

Aos meus avós Maria e Miguel, que amo muito.

A minha orientadora e hoje, posso chamá-la de amiga Simone, que aceitou me orientar. Muito obrigado pela confiança, fé, companheirismo e por ser essa pessoa ímpar e de um grande coração. Obrigado professora, por fazer parte da minha formação, como profissional e pessoa. Agradeço por todos os conselhos, críticas, e principalmente pela insistência em fazer todos os teus orientandos irem além, buscar um lugar ao sol. Nunca irei esquecer as broncas recebidas e de cada “tapa na cara” prometido (sei que merecia 100% deles), mas foram com esses erros que tive a oportunidade de aprender contigo.

A Professora Lanza por todo o auxílio e paciência ao longo desses meses. Obrigado por todos os conselhos e pela insistência em me ajudar a chegar a mais esta etapa.

Agradeço aos companheiros que doaram seu precioso tempo para que este dia tornasse realidade: Agatha, Alexandre, Alexia, Amanda, Átila, Bia, Débora, Drielly, Carla, Cíntia, Eduardo Zagatto, Edna, Hélio, Ingrid, Jaksoel, Jessyca, Jenifer, Ju, Laura, Larissa, Laryssa, Lígia, Lílian, Luana, Marcelo Hollanda, Mayara, Mércia, Mirelle, Nayara, Nívea, Núbia, Patrick, Rayssa, Rayssa Simone, Thamyres, Tiago e Verônica. Muito obrigado, inclusive pelos finais de semana, feriados, madrugadas de contribuição e auxílio.

Aos meus não só alunos, mas amigos do coração: Cristiane Oliveira, Crislaine, Eduardo Olivares, Rebeca, Tamyres, Thays e Thiago Cristiano.

Às companheiras de lamúrias: Cris Helga, Jessyca, Mari e Rejane, obrigado por todos os momentos tristes e felizes vividos, por ombro amigo e principalmente por demonstrarem o real sentido da amizade.

E aos companheiros de luta: Aline, Carina, Flávia, Jacqueline, Manoel, Nicole, Patrícia, Tatiane, e, recentemente, Anderson José.

Aos Professores Doutores Alberto Cukier, Celso Carvalho, Rafael Stelmach, e Regina Carvalho por terem permitido a parceria e desenvolvimento deste projeto. E aos médicos Rodrigo Athanazio e Samia Rached pelo auxílio diário e dedicação.

Às secretarias da Pós-Graduação Andréia, Camila, Denise, Lígia, Juliana e Priscila, por todos os momentos de ajuda e conselho.

Aos Professores Rodolfo Vieira de Paula e Kátia De Angelis pela parceria e contribuição.

As minhas recentes amigas: Amanda, Janaína, Danielle e Martha, muito obrigado por tudo.

Por fim, meu agradecimento especial para cada paciente/amigo, que me permitiu não apenas realizar esta pesquisa, mas que me ensinou a ser uma pessoa melhor. Muito obrigado a todos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP –2014/01902-0) pelo auxílio financeiro para execução deste trabalho.

A CAPES pelo apoio financeiro concedido durante a realização desta pesquisa.

A Universidade Nove de Julho por ter disponibilizado a estrutura para a realização deste projeto.

RESUMO

Introdução: Há escassez de estudos avaliando os efeitos da fisioterapia respiratória (FR) isolada e associada à reabilitação pulmonar (RP) em adultos com bronquiectasia (BCQ) e a comparação do nível inflamatório destes doentes com a de um grupo controle. **Objetivos:** Estudo 1: Correlacionar o estado inflamatório e estresse oxidativo com a função pulmonar e capacidade física e com a capacidade física após o programa de RP associado à FR e Estudo 2 – Comparar os efeitos de um programa de RP associado à FR com a FR isoladamente na capacidade física, função muscular periférica e qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia. **Método:** No primeiro estudo, 74 pacientes e 29 controles realizaram o teste de exercício cardiopulmonar máximo em cicloergômetro (TECP) e o *shuttle walking* teste incremental (SWTI), além da avaliação do número total de passos/dia (NTP) e dos mediadores pró e anti-inflamatórios e pró e anti-oxidantes no plasma. No segundo estudo, 82 pacientes foram randomizados em dois grupos (Grupo 1 – FR e Grupo 2 – FR associada à RP). Os pacientes realizaram o SWTI e o SWT endurance (SWTE), o TECP máximo e submáximo (sub), teste de força para o bíceps braquial (BB), deltóide médio (DM) e quadríceps femoral (QF) e responderam ao *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). O NTP foi obtido por pedômetro e a dispneia foi mensurada pela escala *Medical Research Council* (MRC). **Resultados:** Estudo 1 - O nível de citocinas IL-1 β e IL-6 foi significativamente maior em comparação ao grupo controle, mas para os marcadores pró e anti-oxidantes não foram encontradas diferenças. Houve correlação negativa significativa do VO₂ com IL-1 β ($r = -0,42$), IL-6 ($r = -0,31$), ácido tiobarbitúrico (T-BARS, $r = 0,30$), Carbonila ($r = -0,39$) e Nitrito ($r = 0,32$). O SWTI correlacionou-se com a Catalase ($r = 0,25$) e a capacidade anti-oxidante total (TRAP, $r = 0,23$). Estudo 2 – Ao compararmos os efeitos pré e pós-intervenção intragrupo: houve aumento significativo no SWTI, SWTE, carga no TECP, força muscular do BB e DM para o grupo FR+RP, enquanto o tempo de endurance no TECPsub aumentou tanto neste grupo quanto no grupo FR;

no grupo FR houve melhora em todos os domínios do SGRQ, enquanto para o grupo FR+RP apenas no domínio sintomas. Ao comparar os efeitos do tratamento em ambos os grupos (FR vs FR+RP) não houve diferença estatisticamente significativa para quaisquer dos desfechos estudados.

Conclusão: Estudo 1 - Os pacientes com BCQ apresentaram elevada inflamação sistêmica, mesmo na fase estável da doença, com equivalentes marcadores pró e anti-oxidantes em relação ao grupo controle. Marcadores inflamatórios e oxidativos se correlacionam com a capacidade aeróbia e funcional. Estudo 2 – Embora ocorreu aumento da tolerância ao exercício apenas no grupo FR+RP, ambos os grupos demonstraram melhora da QVRS. Embora não tenha ocorrido diferença entre ambas as intervenções, é preferível associar à FR a RP, pois esta última promoveu benefícios significativos na capacidade física e força muscular periférica.

Palavras-chave: bronquiectasia, reabilitação pulmonar, fisioterapia respiratória, questionário de qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: There is a shortage of studies evaluating the effects of respiratory physiotherapy isolated and linked to pulmonary rehabilitation in adults with bronchiectasis (BCT), and inflammatory level comparison of these patients with a control group. **Aim:** Study 1: To correlate the inflammatory and oxidative stress state with lung function and physical capacity, and with basal physical capacity after a pulmonary rehabilitation program associated with the respiratory physiotherapy; and Study 2: To compare the effects of a pulmonary rehabilitation program associated to respiratory physiotherapy with respiratory physiotherapy singly in physical capacity, peripheral muscle function and quality of life in patients with bronchiectasis. **Methods:** In the first study, 74 patients and 29 controls performed cardiopulmonary exercise test on cycle ergometer (CPET) and incremental shuttle walking test (ISWT), in addition to the assessment of the total number of steps/day (NSD) and the Pro and anti-inflammatory mediators and Pro and anti-oxidants in plasma. In the second study, 82 patients were randomized into two groups: respiratory physiotherapy (RP) and RP associated to pulmonary rehabilitation (RP+PR). Patients performed the ISWT and SWT endurance (ESWT), the maximum and submaximal CPET (sub), test of strength for the biceps brachii (BB), medium deltoids (MD) and quadriceps femoris (QF) and responded to the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) for assessment of health-related quality of life (HRQOL). NSD was obtained by pedometer and dyspnoea was measured by the Medical Research Council (MRC). **Results:** Study 1 – The level of cytokines IL1- β and IL-6 was significantly higher compared to the control group, but for Pro markers and antioxidants no differences were found. There was significant negative correlation of VO_2 with IL1- β (r: -0.42), IL-6 (r: -0.31), thiobarbituric acid (T-BARS, r: 0.30), Carbonyl (r: -0.39) and nitrite (r: 0.32). The ISWT correlated with Catalase (r: 0.25) and total antioxidant capacity (TRAP, r: 0.23). Study 2 – Comparing the pre-and post-intervention intra-group effects, there was significant increase in ISWT, ESWT, CPET load, and muscle strength of DM and BB for the RP+PR group, while the endurance time in CPETsub

increased both in RP+PR and RP groups; there was improvement for the RP group in all domains of SGRQ, while the RP+PR group only improved in symptoms. When comparing the effects of treatment in both groups (RP vs RP+PR), there was no statistically significant difference for any of the outcomes studied. **Conclusion:** Study 1 – Patients with BCT presented high systemic inflammation even in the stable phase of the disease, with equivalent Pro markers and antioxidants compared to the control group. Oxidative and inflammatory markers correlate with the aerobic and functional capacity. Study 2 – Although there was increasing exercise tolerance only at the RP+PR group, both groups showed improvement in HRQOL. Even though there wasn't difference between interventions, it is preferable to associate RP to PR, because the latter promoted significant benefits in peripheral muscle strength and physical ability.

Keywords: bronchiectasis, pulmonary rehabilitation, respiratory physiotherapy, quality of life questionnaire.

SUMÁRIO

1 – CONTEXTUALIZAÇÃO.....	18
2 – OBJETIVOS.....	44
2.1. Objetivo Geral.....	44
2.2. Objetivo Específico.....	44
3 – RESULTADOS.....	45
3.1. ESTUDO I.....	45
3.1.1. Introdução – ESTUDO I.....	45
3.1.2. Material e Métodos – ESTUDO I.....	47
3.1.3. Análise Estatística – ESTUDO I.....	57
3.1.4. Resultados – ESTUDO I.....	57
3.1.5. Discussão – ESTUDO I.....	63
3.1.6. Conclusão – ESTUDO I.....	69
3.2. ESTUDO II.....	70
3.2.1. Introdução – ESTUDO II.....	70
3.2.2. Material e Métodos – ESTUDO II.....	72
3.2.3. Análise Estatística – ESTUDO II.....	88
3.2.4. Resultados – ESTUDO II.....	89
3.2.5. Discussão – ESTUDO II.....	104
3.2.6. Conclusão – ESTUDO II.....	110
4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	111
5 – REFERÊNCIAS.....	113
6 – ANEXOS.....	139

LISTA DE TABELA E QUADROS

Quadro 1. Etiologia das bronquiectasia.....	21
Quadro 2. Descrição dos estudos que mediram marcadores inflamatórios e os correlacionaram com função pulmonar, escore de gravidade pela tomografia computadorizada (TC) e qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo <i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>	28
Quadro 3. Resumo dos estudos que avaliaram a capacidade funcional por meio de testes de caminhada em pacientes com BCQ.....	33
Quadro 4. Resumo dos estudos de reabilitação pulmonar (RP) em pacientes com BCQ.....	38
Quadro 1. (Estudo I) – Escala de dispneia <i>Medical Research Council</i> (MRC).....	57
Tabela 1. (Estudo I) – Características basais da amostra dos pacientes com BCQ..	59
Tabela 2. (Estudo I) – Mediadores inflamatórios, anti-inflamatórios, oxidativos e antioxidantes dos pacientes com BCQ e controles.....	60
Tabela 3. (Estudo I) – Correlações entre os mediadores inflamatórios, anti-inflamatórios e de estresse oxidativo com a função pulmonar, capacidade física e atividade física na vida diária em pacientes com BCQ.....	62
Quadro 1. (Estudo II) – Níveis de velocidade pré-gravados em CD para realização do SWTE.....	80

Tabela 1. (Estudo II) Características demográficas, antropométricas, função pulmonar e exacerbação dos pacientes com BCQ, para os grupos fisioterapia respiratória (FR) e FR associada à reabilitação pulmonar (FR+RP).....	92
Tabela 2. (Estudo II) – Mediadores inflamatórios, anti-inflamatórios, oxidativos e antioxidantes na condição basal dos pacientes que realizaram a fisioterapia respiratória (FR) e fisioterapia respiratória associada à reabilitação pulmonar (FR+RP).....	93
Tabela 3. (Estudo II) Dados do teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro antes e após as intervenções nos pacientes com BCQ por análise de tratar.....	94
Tabela 4. (Estudo II) Dados do teste de exercício submáximo antes e após as intervenções em pacientes com BCQ por análise de tratar.....	96
Tabela 5. (Estudo II) Dados do teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro antes e após as intervenções nos pacientes em BCQ <i>per protocol</i> ...	98
Tabela 6. (Estudo II) Dados do teste de exercício submáximo antes e após as intervenções pacientes com BCQ <i>per protocol</i>	99
Tabela 7. (Estudo II) Dados de capacidade funcional, força muscular periférica e qualidade de vida relacionada à saúde e atividade física na vida diária antes e após as intervenções em pacientes com BCQ por análise de tratar.....	101
Tabela 8. (Estudo II) Dados de capacidade funcional, força muscular periférica e qualidade de vida relacionada à saúde e atividade física na vida diária antes e após as intervenções em pacientes com BCQ <i>per protocol</i>	103

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação gráfica da teoria de Cole.....	25
Figura 2. A hipótese do ciclo vicioso de bronquiectasia.....	27
Figura 3. Modelo J para explicar a relação entre nível de atividade física e risco de infecção das vias aéreas superiores.....	41
Figura 1. (Estudo I) – Realização do teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro.....	51
Figura 2. (Estudo I) – Pedômetro Yamax, modelo PX610.....	56
Figura 1. (Estudo II) – Fluxograma do estudo.....	73
Figura 2. (Estudo II) – Fluxograma do protocolo do estudo.....	74
Figura 3. (Estudo II) – Relação entre a velocidade no SWTI e consumo de oxigênio pico previsto.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS: *American Thoracic Society*

BB: Bíceps braquial

BCQ: Bronquiectasia

bpm: Batimento por minuto

Borg D: Escala de percepção de esforço para dispneia

Borg MI: Escala de percepção de esforço para membros inferiores

CAT: Catalase

cm: Centímetro (s)

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*

CRQ: *Chronic Respiratory Questionnaire*

CTL: Contagem total de leucócitos

CVF: Capacidade vital forçada

DM: Deltóide médio

DMCI: Diferença mínima clinicamente importante

DP: Desvio padrão

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

ECR: Ensaio clínico randomizado

ELTGOL: Expiração lenta com a glote aberta

EO: Estresse oxidativo

EROs: Espécies reativas de oxigênio

Fc: Fibrose cística

FC: Frequência cardíaca

FMP: Força muscular periférica

FR: Fisioterapia respiratória

FR+RP: Fisioterapia respiratória associada à reabilitação pulmonar

H₂O₂: Peróxido de hidrogênio

ICAM-1: Moléculas de adesão intercelular-1

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

IMC: Índice de massa corpórea

Kg: Quilograma (s)

L: Litro (s)

LBA: Lavado broncoalveolar

LCQ: *Leicester Cough Questionnaire*

L/min: Litro (s)/minuto

m: Metro (s)

min: Minuto (s)

mL: Mililitro (s)

MRC: *Medical Research Council*

NF-KB: Fator nuclear kappa B

NO: Óxido nítrico

ONOO⁻: Peroxinitrito

NTP: Número total de passos/dia

O₂⁻: Ânion superóxido

OH⁻: Radical hidroxila

Prev: Previsto

QF: Quadríceps femoral

QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde

RP: Reabilitação pulmonar

rpm: Respiração por minuto

SF-36: *Study 36-item Short-Form Healthy Survey*

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*

SpO₂: Saturação de pulso de oxigênio

SWTI: *Shuttle walking* teste incremental

TC6: Teste de caminhada de seis minutos

TECP: Teste de exercício cardiopulmonar

TMI: Treinamento muscular inspiratório

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral

T-BARS: Ácido tiobarbitúrico

VE: Ventilação

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VO₂: Consumo de oxigênio

1-RM: Uma repetição máxima

%: Porcentagem

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Laennec, no início do século XIX (1819), descreveu uma condição anatômica em que um ou mais brônquios encontravam-se dilatados. Esta condição foi denominada de bronquiectasia (BCQ). A BCQ é uma doença pulmonar crônica definida, então, pela dilatação permanente e anormal dos brônquios, acompanhada por alterações inflamatórias nas paredes e no parênquima pulmonar adjacente⁽¹⁾. Para justificar as distorções brônquicas, três mecanismos são sugeridos: 1) aumento da tração peribrônquica; 2) aumento da pressão endobrônquica, resultante da retenção de secreções e 3) diminuição da resistência da parede brônquica⁽²⁾. Adicionalmente, o ciclo vicioso de Cole explica que a diminuição do clearance mucociliar, facilita a colonização bacteriana, a ação neutrofílica e de mediadores inflamatórios, tais como a protease e a elastase, que contribuem para a destruição da elastina da parede brônquica favorecendo ainda mais as distorções das vias aéreas⁽³⁾.

O diagnóstico da BCQ é feito com base na tomografia computadorizada de alta resolução⁽⁴⁾. No entanto, a suspeita de BCQ deve ser considerada em pacientes com tosse persistente, produtiva ou não, pois esse é um sintoma comum a essa doença. Adicionalmente, dispneia e fadiga⁽⁵⁾ são sintomas comumente presentes nesses pacientes e contribuem para a redução da capacidade de exercício⁽⁶⁾.

A seguir, aprofundamos os aspectos referentes à etiologia, prevalência, patologia, fisiopatologia, intolerância ao exercício, fisioterapia e reabilitação pulmonar na BCQ.

1.1- Etiologia da Bronquiectasia

As reduções do reflexo da tosse estão associadas ao aumento da frequência de infecção respiratória, entretanto, não é bem estabelecido se este fato predispõe ao desenvolvimento da BCQ⁽⁷⁾. No entanto, doenças que afetam a ação mucociliar, mesmo de causa congênita⁽⁸⁾, podem ser causadoras da BCQ. Apesar de terem sido identificadas várias causas desta doença, essas etiologias correspondem a apenas 50% dos casos^(4, 9), sendo as demais classificadas como idiopáticas.

A BCQ pode se apresentar na forma obstrutiva ou não obstrutiva. A dilatação das vias aéreas pode se desenvolver a partir de obstrução devido a qualquer causa. A doença é limitada às vias aéreas distais à obstrução. A causa de obstrução pode ser luminal como a inalação de corpos estranhos, comumente encontrada em crianças, com acometimento mais comum no lobo inferior e no segmento posterior do lobo superior do pulmão direito^(10, 11). Entretanto, outras causas de obstrução incluem espessamento do muco, como ocorre na aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)⁽¹²⁾ e tumores, sendo a obstrução mais prevalente nos tumores de crescimento lento tais como tumores carcinóides, lipomas endobrônquicos e condromas⁽¹³⁾. A compressão extrínseca do brônquio pode levar à obstrução e a linfadenopatia tuberculosa pode levar à BCQ, principalmente na região medial à direita e nos lobos inferiores. O lobo médio, devido ao seu lúmen ser relativamente estreito, pode ser um risco de compressão ou obstrução, uma condição por vezes referido como síndrome do lobo médio⁽¹³⁾. No padrão não obstrutivo, que possui um perfil mais generalizado, há acometimento de mais de um lobo, e comumente,

dos segmentos basais dos lobos inferiores⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. O pulmão esquerdo é afetado mais frequentemente que o lado contralateral e o processo desta doença envolve geralmente da quarta a nona geração brônquica. A BCQ não obstrutiva pode ocorrer em associação com outras condições.

A BCQ pós-infecciosa é, tradicionalmente, a causa mais comum, comprometendo na maioria das vezes, um único lobo. Em doenças nas quais o transporte mucociliar está prejudicado, como na discinesia ciliar primária, há predisposição ao desenvolvimento da BCQ. Além de doenças que afetam o transporte mucociliar, os defeitos primários do sistema imunitário como as anormalidades da função dos neutrófilos, da hipogamaglobulinemia⁽¹⁷⁾, a imunoglobulina A (IgA) e G (IgG)⁽¹⁸⁾, e a ataxia telangiectasia podem levar ao desenvolvimento da BCQ. Esta também pode estar associada a algumas doenças autoimunes, como a colite ulcerosa, doença reumatóide⁽¹⁹⁾, síndrome de Sjögren⁽²⁰⁾ e espondilite anquilosante. A BCQ também pode estar relacionada a condições não inflamatórias, como a deficiência da α -1 antitripsina⁽²¹⁾.

Das causas conhecidas ou associações de bronquiectasia, infecção na infância é provavelmente a mais comum, cerca de 30% dos casos, com imunodeficiências presentes em até 18%. No entanto, nenhuma anormalidade subjacente pode ser detectada em mais de 50% dos casos.

Quadro 1 – Etiologia das bronquiectasias.

Congênita	Adquirida
Fibrose Cística	Pós-infecciosa
Discinesia Ciliar Primária	Coqueluche
Deficiência de α -1 Antitripsina	Tuberculose
Defeitos anatômicos congênitos	Micobacterium não-tuberculosa
Fístula Traqueoesofágica	Viral
Broncotraqueomalácia	Sarampo
Traqueomegalia	HIV
Sequestro Pulmonar	Fúngica
Síndrome da unha amarela	ABPA
Síndrome de Marfan	Imunodeficiência
	Primária
	Imunodeficiência comum variável
	Agamaglobulinemia ligada ao Cromossomo X
	Deficiência de IgA
	MHC deficiência classe II
	Deficiência célula B
	Síndrome de hiper IgE
	Secundária
	Pós-Quimioterapia
	Doença hematológica maligna
	Doença do enxerto versus hospedeiro
	Doença pulmonar intersticial ou autoimune
	Artrite reumatoide
	Colite ulcerosa
	Síndrome de Sjögren
	Sarcoidose
	Pós-cirurgia
	Corpo estranho inalado
	Doença do refluxo gastrointestinal crônico

Definição das abreviaturas: HIV: Vírus da imunodeficiência humana; ABPA: Aspergilose broncopulmonar alérgica; Ig: Imunoglobulina; MHC: Complexo principal de histocompatibilidade. Fonte: Drain et al⁽⁴⁾.

1.2- Prevalência da Bronquiectasia

A incidência da BCQ pode ter diminuído no século XX devido a melhor qualidade de vida, acesso a vacinas e ao uso de antibióticos⁽²²⁾. Em relação ao tratamento médico, a literatura ainda é escassa. Embora comumente prescrito, o uso dos broncodilatadores nesta população carece de comprovação científica⁽²³⁾. Apesar de controversa, a terapêutica por meio de corticóides inalatórios também tem sido utilizada. Desta terapêutica, estudos prévios têm demonstrado benefícios na qualidade de vida e redução de secreção pulmonar, contudo, seus efeitos na redução do número de exacerbações e da piora da função pulmonar ainda não foram adequadamente estabelecidos^(24, 25). Adicionalmente, acredita-se que o uso prolongado de antibióticos (ATB) pode causar aumento da resistência a este grupo medicamentoso em pacientes com BCQ. Neste contexto, uma revisão sistemática foi publicada com o objetivo de avaliar os efeitos do uso prolongado de antibioticoterapia em adultos e crianças com BCQ. Os autores concluíram que os pacientes com BCQ apresentaram maior segurança e tolerância ao uso prolongado de ATB⁽²⁶⁾.

No entanto, a alta prevalência, morbidade e mortalidade desta doença podem ser subestimadas devido a muitos profissionais da saúde não terem familiaridade com o seu diagnóstico e achados clínicos, pois a maioria dos pacientes com BCQ recebem o diagnóstico de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁽²³⁾.

A BCQ é uma doença muito onerosa aos seus portadores e ao Sistema Único de Saúde por exigir consultas ambulatoriais mais frequentes, terapia médica mais extensa, fisioterapia respiratória (FR), além das altas taxas de

exacerbações que, muitas vezes, demandam longas estadias hospitalares. Nos Estados Unidos, calcula-se que há, pelo menos 110.000 adultos em tratamento de BCQ, gerando despesas de U\$ 630 milhões por ano⁽²⁷⁾. Entretanto, estima-se que a taxa de diagnóstico da BCQ aumente cerca de 10 vezes com a utilização da tomografia computadorizada⁽²⁸⁾. Apesar de estudos populacionais escassos, acredita-se que sua incidência tenha diminuído, porém, ainda continua a ser um problema importante de saúde. Com o aumento da expectativa de vida da população em geral, facilita-se o desenvolvimento de doenças crônicas como a BCQ. Além disso, o atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento desta doença pode contribuir para o declínio da função pulmonar⁽²⁹⁾.

No Brasil, embora a prevalência desta doença não seja bem estabelecida, estima-se que é maior do que a encontrada em países desenvolvidos⁽²³⁾, sendo um importante e frequente problema de saúde pública.

1.3- Fisiopatologia da Bronquiectasia

A BCQ pode apresentar-se como uma doença local ou processo difuso, envolvendo ambos os pulmões. Patologicamente, a BCQ pode ser dividida anatomicamente em quatro tipos: 1) cilíndrica; 2) varicosa; 3) sacular ou cística e 4) folicular⁽³⁰⁾.

A BCQ cilíndrica é caracterizada pela presença de dilatação uniforme dos brônquios, acometendo a periferia do pulmão⁽³⁰⁾. A BCQ varicosa possui a característica de ser irregular, com áreas de dilatação e constrição de maneira alternada⁽³⁰⁾. A BCQ sacular ou cística (considerada a forma mais grave da

doença) apresenta dilatação brônquica e formação de grandes cistos cheios de ar e fluido⁽³⁰⁾. A BCQ folicular é caracterizada pela presença de nódulos linfóides dentro das paredes brônquicas, ocorrendo principalmente em períodos pós-infecção na infância^(30, 31).

Em condições fisiológicas normais, o corpo humano dispõe de mecanismos responsáveis por realizar a defesa pulmonar. Cabe ressaltar que o próprio ar inspirado é contaminado por gases tóxicos, partículas e microrganismos⁽¹⁾. A primeira linha de defesa é composta pela própria via aérea e o tapete mucociliar. Anatomicamente, a via aérea é dividida em superior e inferior. Nessas estruturas, o ar é transportado por meio de um fluxo altamente turbulento, facilitando a impactação, deposição e sedimentação de partículas e/ou microrganismos na mucosa. A mucosa é um tecido de revestimento da via aérea, composta pelo tecido epitelial pseudo-estratificado colunar ciliado com células caliciformes, responsáveis pela produção de muco. Este, produzido na via aérea, é associado a partículas e/ou microrganismos, que são removidos e expulsos do trato respiratório por meio de espirro, tosse ou deglutição⁽³²⁾. É possível que a redução dos mecanismos de tosse possa estar implicada na formação da BCQ, uma vez que favoreceria a retenção das secreções nas vias aéreas inferiores⁽⁴⁾. No entanto, até a presente data, ainda não se estabeleceu a relação causa-efeito desta associação.

O aparelho respiratório, similar a outros órgãos, dispõe de um sistema imunológico composto por imunidade inata e adaptativa. Entretanto, apesar de sua importância, este sistema também possui a capacidade de causar lesão⁽³³⁾. Os componentes celulares do sistema imunitário inato incluem fagócitos tais como: macrófagos, neutrófilos, células natural-killer, basófilos, mastócitos,

eosinófilos e outros⁽³⁴⁾. Além disso, as células epiteliais das vias aéreas fornecem a função de barreira passiva, além de contribuir ativamente para o sistema imune inato^(34, 35). As funções imunológicas de células epiteliais das vias aéreas são de importância para a patogênese de uma variedade de doenças humanas. A deficiência na ação deste sistema pode resultar na colonização microbiana e, posteriormente, na infecção das vias aéreas e do parênquima pulmonar⁽³⁶⁾.

Embora os mecanismos fisiopatológicos exatos da BCQ ainda não estejam bem definidos, o conceito atualmente aceito é o ciclo vicioso de Cole. Segundo Cole, com a resposta inflamatória e a obstrução das vias aéreas, ocorre redução do transporte mucociliar, facilitando o acúmulo de secreção e a colonização bacteriana, causando maior inflamação e destruição dos brônquios e bronquíolos e piora do transporte mucociliar. Isso resulta em um ciclo vicioso de infecções recorrentes (Figura 1)⁽³⁷⁾.

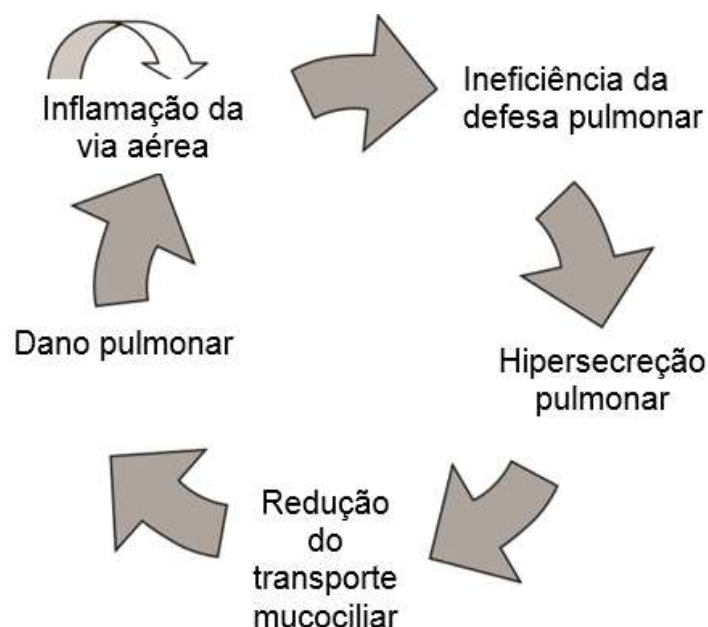
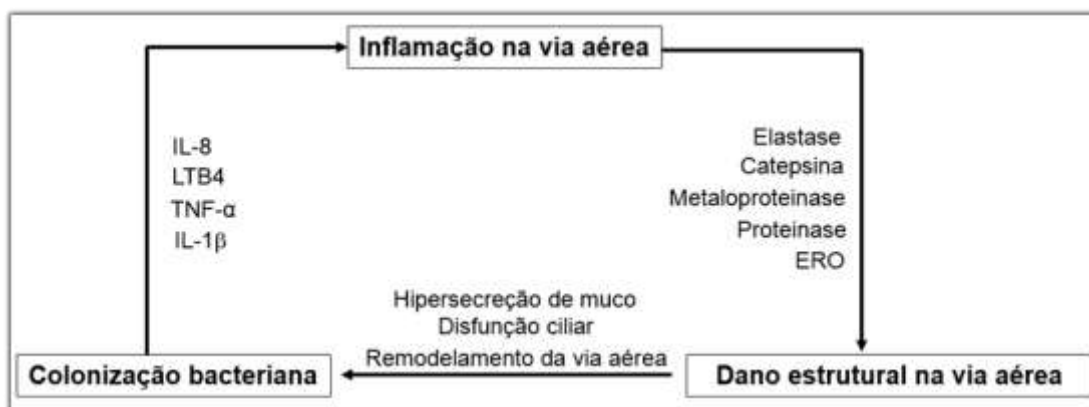


Figura 1 – Representação gráfica da teoria de Cole⁽³⁷⁾.

1.4- Marcadores inflamatórios e estresse oxidativo em BCQ

Independente do *trigger* inicial, geralmente colonização bacteriana, o aspecto central da BCQ reside na inflamação da via aérea, que leva a uma resposta inflamatória neutrofílica exagerada e descontrolada na via aérea⁽³⁸⁾. Os neutrófilos são parte integrante dos mecanismos do sistema de imunidade inata para auxiliar na fagocitose do patógeno⁽³⁹⁾. Este é reconhecido pelos receptores do tipo Toll (TLR: *toll-like receptors*) que liberam uma variedade de interleucinas (IL) pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF- α), a IL- β e IL-6 e Leucotrienos⁽⁴⁰⁾ (Figura 2). Esses, em conjunto, contribuem para o aumento da produção de muco e para a migração de neutrófilos para as vias aéreas inflamadas, os quais degranulam e liberam produtos prejudiciais, tais como, a elastase neutrofílica, as metaloproteinases e as espécies reativas de oxigênio (ERO) (Figura 2). Portanto, os neutrófilos são a classe de células inflamatórias mais abundantes nos tecidos pulmonares de pacientes com BCQ⁽⁴¹⁾. Também muito presente na hipótese do ciclo vicioso da BCQ, a IL-1 β e o TNF- α , levam à expressão de moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e das integrinas (moléculas CD11/CD18)⁽⁴²⁾.

Interessante ressaltar que, mesmo em condição clínica estável, pacientes com BCQ apresentam inflamação neutrofílica nas vias aéreas, assim como elevados níveis de elastase neutrofílica. Adicionalmente, os pacientes com BCQ apresentam elevado número de linfócitos T, linfócitos B, *Natural-killer* e macrófagos em comparação ao grupo controle⁽⁴³⁾.



Definição das abreviaturas: IL: Interleucina, LT: leucotrieno, TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa, ERO: Espécie reativa de oxigênio.

Figura 2 – A hipótese do ciclo vicioso de bronquiectasia⁽⁴⁴⁾.

A elastase neutrofílica, tem efeito proteolítico a partir de seus produtos tóxicos que digerem a elastina da via aérea⁽³⁸⁾, danificando-a estruturalmente, e retroalimentam a liberação da IL-6 e IL-8⁽⁴⁵⁾. Um estudo observou correlação entre a elastase neutrofílica do lavado broncoalveolar (LBA) com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), expresso em porcentagem do previsto ($r = -0,52$; $p < 0,01$) em pacientes com fibrose cística (Fc) e bronquiectasia não-fibrocística⁽⁴⁶⁾. O sentido da correlação negativo, vem ao encontro que quanto mais elevado os níveis de elastase neutrofílica, pior é a função pulmonar. No entanto, esse resultado tem que ser observado com cautela, pois, o estudo analisou essa correlação como se fosse um grupo só, possivelmente pelo pequeno tamanho amostral (dez pacientes com fibrose cística e dez pacientes com bronquiectasia não-fibrocística).

Embora ainda escassos, estudos demonstraram que os marcadores inflamatórios estão elevados em pacientes com BCQ e se correlacionam com a extensão da doença, função pulmonar e, até mesmo, com a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (vide quadro 2).

Quadro 2 – Descrição dos estudos que mediram marcadores inflamatórios e os correlacionaram com função pulmonar, escore de gravidade pela tomografia computadorizada (TC) e qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo *Saint George's Respiratory Questionnaire*.

Autor (ano) Local da análise	N (Masculino/Feminino)	Marcadores inflamatórios avaliados	Correlações (r) significantes
Wilson et al. ⁽⁴⁷⁾ 1998 Escarro	87 pacientes (39/48) Idade: 54 ± 13 anos CVF: $86 \pm 22\%$ VEF ₁ : $63 \pm 27\%$	PCR, CTL, Neutrófilos, TSE, IgA, IgG e IgM.	PCR, CTL, Neutrófilos com escore de gravidade pela TC (r variando de 0,22 a 0,50). CTL, Neutrófilos, IgA, IgG e IgM com CVF e VEF ₁ (r variando de -0,27 a -0,35). TSE com CVF (r= -0,29). PCR, CTL e TSE com domínio atividade do SGRQ (r variando de 0,22 a 0,27). PCR e CTL com o escore total do SGRQ (r= 0,22).
Angrill et al. ⁽⁴⁸⁾ 2001 LBA	49 pacientes (18/31) Idade: 57 ± 14 anos CVF: $84 \pm 27\%$ VEF ₁ : $79 \pm 21\%$	PCR, Neutrófilos, Fator de necrose tumoral, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e elastase.	Sem correlação.
Martinez-Garcia et al. ⁽⁴⁹⁾ 2008 Plasma	68 pacientes (-/-) Idade: 57,5 (54,2-60,8) CVF: $79 \pm 16\%$ VEF ₁ : $63 \pm 20\%$	PCR, Neutrófilos, TSE, IgA, IgG, TNF- α , IL-8.	TNF- α com escore de gravidade pela TC (r= 0,38). PCR e TSE com colonização crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (r= 0,27 e 0,23, respectivamente).
Hsieh et al. ⁽⁵⁰⁾ 2013 Soro	49 pacientes (18/31) Idade: 57 ± 14 anos CVF: 67,4 (62,7-72,0)% VEF ₁ : 62,6 (57,1-68,1)%	PCR.	PCR com escore de gravidade pela TC (r= 0,32).
Bergin et al. ⁽⁴⁶⁾ 2013 Soro (IgA, IgG e IgM) LBA	49 pacientes (18/31) Idade: 57 ± 14 anos CVF: não descrita VEF ₁ : 83,5 (53,5-95)%	Neutrófilos, macrófagos, IgA, IgG, IgM, MMP 2 e 9.	MMP9 com VEF ₁ (r= -0,68).

Definição das abreviaturas: %: Porcentagem do previsto; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PCR: Proteína C-reativa; CTL: Contagem total de leucócitos; TSE: Taxa de sedimentação de eritrócitos; Ig: Imunoglobulina; IL: Interleucina; MMP: Matriz metaloproteínase; CTL: Contagem total de leucócitos; LBA: Lavado broncoalveolar. Dssdsdsdsdsdsdsdsdsdsds

O estresse oxidativo (EO) também desempenha um papel importante na patogênese da BCQ. O EO é definido como um estado de desequilíbrio entre a condição oxidante e anti-oxidante, em favor da geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) ou em detrimento da velocidade de remoção desses, respectivamente⁽⁵¹⁾. As ERO que comumente representam o EO são o ânion superóxido (O_2^-), o radical hidroxila ($OH^\cdot$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o óxido nítrico (NO) e peroxinitrito ($ONOO^-$). Vale lembrar que a geração de ERO constitui um processo contínuo e fisiológico, sendo que sua produção, em proporções adequadas, possibilita sua participação nos mecanismos de defesa durante o processo de infecção. Entretanto, a produção excessiva de ERO pelas células inflamatórias durante eventos respiratórios sobrecarrega as defesas antioxidantes locais, causando graves danos para as células epiteliais das vias respiratórias e outras estruturas das vias aéreas⁽³⁸⁾. Além disso, as ERO induzem à produção de interleucinas pelo estímulo de genes inflamatórios controlados pelo complexo proteico fator nuclear kappa B (NF-KB), o que agrava a inflamação⁽³⁸⁾. Portanto, o EO e a inflamação são mutuamente inter-relacionados, este é um sinalizador para a expressão de mediadores inflamatórios e a inflamação modula o nível de produção de ERO e, conseqüentemente, modula o EO⁽⁵²⁾.

Em pacientes com BCQ, os marcadores de EO tanto no plasma quanto no ar exalado são elevados⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. Isso é esperado, pois, a ativação de células inflamatórias na BCQ leva à produção substancial do O_2^- que sofre dismutação espontânea ou enzimática para formar o H_2O_2 ⁽⁵⁷⁾. Este causa injúria celular e adicionais reações que, por sua vez, levam à formação de mais ERO como o radical hidroxila e produtos de peroxidação lipídica⁽⁵³⁾. Outro gatilho para a

liberação de H_2O_2 é o $TNF-\alpha$ ⁽⁵⁸⁾. Então, como ele se encontra elevado em pacientes com BCQ, pode favorecer a liberação prolongada do H_2O_2 ⁽⁵³⁾. Até a presente data, um único estudo observou correlação entre os valores de H_2O_2 no ar exalado e a gravidade da doença avaliada pelo VEF₁ expresso em porcentagem do previsto ($r = -0,76$; $p < 0,0001$)⁽⁵³⁾. A redução do VEF₁ indica maior gravidade da doença, o que implica elevados níveis de inflamação e, conseqüentemente, levam a elevado EO como indicado pelo H_2O_2 . No entanto, outro estudo observou que a correlação entre marcadores de EO (nitratos) com a gravidade da doença está condicionada à presença de colonização das vias aéreas⁽⁵⁹⁾.

Que seja do nosso conhecimento, nenhum estudo prévio correlacionou marcadores de inflamação e EO com a capacidade de exercício e força muscular periférica em pacientes com BCQ. É razoável inferir que essas correlações também serão negativas, pois, quanto mais elevado os valores dos marcadores de estresse inflamatório e oxidativo, pior será a tolerância ao exercício e a função muscular periférica.

1.5- Intolerância ao exercício na bronquiectasia

A intolerância ao exercício é um achado comum em pacientes com doenças pulmonares crônicas. A avaliação da capacidade de exercício tem sido rotineira nesses pacientes para quantificar o comprometimento funcional, a morbimortalidade e as respostas às intervenções⁽⁶⁰⁾. O teste de exercício cardiopulmonar (TECP), realizado em esteira ergométrica ou cicloergômetro,

associado à medida dos gases expirados, é considerado padrão-ouro para avaliação da tolerância ao exercício⁽⁶¹⁾.

Em pacientes adultos com BCQ, nenhum estudo teve como objetivo primário investigar os achados do TECP em uma grande coorte de indivíduos, com diferentes níveis de gravidade da doença. No entanto, quatro estudos realizaram o TECP em suas avaliações. O estudo de Koulouris et al⁽⁶²⁾, avaliaram a capacidade de exercício pela carga máxima atingida no TECP ($n = 23$), sendo que esta foi significativamente inferior nos pacientes colonizados ($n = 6$) em relação aos não colonizados ($n = 17$) (Carga: $55 \pm 7\%$ e $83 \pm 14\%$ do previsto, respectivamente). O estudo de Newall et al⁽⁶⁾ compararam os efeitos de um programa de treinamento muscular inspiratório (TMI) associado à reabilitação pulmonar (RP) ($n = 9$) com um programa de TMI *sham* associado à RP ($n = 12$) e um grupo controle de pacientes que recebeu apenas tratamento usual ($n = 9$). O desfecho do TECP utilizado foi o consumo de oxigênio (VO_2), sendo expresso em porcentagem do previsto, não sendo apresentados os desvios-padrão da medida, correspondendo a 88, 77 e 92% do previsto. Recentemente, nosso grupo⁽⁶³⁾ realizou o TECP em 75 pacientes com BCQ e tanto a carga quanto o pico de VO_2 , em porcentagem do previsto, estavam reduzidos [mediana (intervalo interquartil): 63 (58-68) e 62 (59-66), respectivamente]. Tais achados são um pouco inferiores aos observados por Vallilo et al⁽⁶⁴⁾, em 53 pacientes com BCQ sintomática, pré-cirurgia de ressecção pulmonar (Carga: $79 \pm 24\%$ do previsto e VO_2 : $68 \pm 17\%$ do previsto). Além desses estudos não terem como objetivo principal a análise mais detalhada do TECP, a ausência de grupo controle mantém a dúvida se há, de fato, redução da capacidade de exercício nesses pacientes.

Adicionalmente, o nosso grupo observou em estudo anterior que a limitação ventilatória esteve presente em 34% dos 61 pacientes em que foi obtida a relação VE/VVM^(63, 65). Destes, 19 pacientes tinham padrão obstrutivo e 2 padrão restritivo na espirometria. Em comparação com o grupo controle, um menor número de pacientes atingiu no pico do exercício, mais de 80% da frequência cardíaca (FC) máxima prevista (90% da amostra vs 71% da amostra, respectivamente). O sintoma predominante foi a fadiga de membros inferiores, sendo maior do que a sensação de dispneia no pico do exercício em 46 pacientes com BCQ, ambos os sintomas foram de igual magnitude em 18 pacientes e 16 pacientes, referiram maior sensação de dispneia do que fadiga em membros inferiores. A dessaturação, redução da $SpO_2 \geq 4\%$, ocorreu em 30% pacientes⁽⁶⁵⁾. Com base nesses dados, podemos afirmar que as causas que limitam ao exercício nessa população são multifatoriais.

Embora existam inúmeras indicações para realizar o TECP para doentes pulmonares crônicos, em BCQ o seu uso é limitado devido à necessidade de equipamentos onerosos e profissionais altamente especializados. Como alternativa, os testes clínicos de campo têm se destacado para a avaliação da capacidade funcional, uma vez que são representativos das atividades de vida diária⁽⁶⁶⁾, de baixo custo e dispensam altas tecnologias.

A seguir serão descritos os estudos que avaliaram a capacidade funcional, por meio de testes da caminhada em pacientes com BCQ e seus respectivos contextos (Quadro 3).

Quadro 3 – Resumo dos estudos que avaliaram a capacidade funcional por meio de testes de caminhada em pacientes com BCQ.

Autor	Objetivo	Idade n	Função pulmonar VEF₁ L / %	Teste da Caminhada	Distância, m/ %
Wilson et al 1997 ⁽⁶⁷⁾	Validar o questionário de qualidade de vida Saint George.	52 ± 13 (n=111)	NC / 66 ± 29%	SWTI	473 ± 258m
O’Leary 2002 ⁽⁶⁸⁾	Examinar os níveis de ansiedade e depressão e a sua relação com outras medidas de saúde pulmonar (<i>lunghealth</i>).	52 ± 13 (n=111)	NC / 66 ± 29%	SWTI	473 ± 258m
Newall et al 2005 ⁽⁶⁾	Comparar os efeitos da reabilitação pulmonar associado ao treinamento muscular inspiratório e ao grupo sham.	61 ± 3 (n=32)	1,39 ± 0,71L / 63 ± 8%	SWTI	377 ± 207m
Maa et al 2007 ⁽⁶⁹⁾	Examinar e comparar os efeitos da acupuntura na qualidade de vida relacionada à saúde.	60 ± 12 (n=35)	1,34 ± 0,56L / 57%	TC6	564 ± 81m
Lee et al 2009 ⁽⁷⁰⁾	Estabelecer relação entre o TC6 com a gravidade da doença e qualidade de vida.	54 ± 14 (n=27)	2,3 ± 0,9L / 74 ± 24%	TC6	547 ± 116m
Murray et al 2009 ⁽⁷¹⁾	Efeitos da terapia antibiótica intravenosa em pacientes internados por exacerbação.	63 ± 10 (n=32)	1,57 ± 0,58L / 67 ± 27%	SWTI	217 ± 168m
Jenkins et al 2010 ⁽⁷²⁾	Comparar a magnitude da diferença de dois TC6 em pacientes com DPOC, BCQ , asma e Doença pulmonar intersticial.	65 ± 8 (n=33)	1,45 ± 0,49L / 58 ± 22%	TC6	519 ± 125m
Liaw et al 2011 ⁽⁷³⁾	Investigar a eficácia e exequibilidade do treinamento muscular inspiratório domiciliar.	60 ± 11 (n=26)	1,72 ± 0,57L / 67 ± 18%	TC6	420 ± 127m
Ong et al 2011 ⁽⁷⁴⁾	Avaliar os efeitos do programa de reabilitação na capacidade de exercício e qualidade de vida.	69 ± 10 (n=69)	NC / 67 ± 24%	TC6	414 ± 105m
Gale et al 2012 ⁽⁷⁵⁾	Identificar as comorbidades e as relações com a rigidez arterial, fator de risco cardiovascular, prejuízo da função pulmonar, inflamação sistêmica e capacidade de exercício.	65(42–80) (n=20)	1,59 ± 0,65L / 68 ± 26%	TC6	353 ± 116m
Jacques et al 2012 ⁽⁷⁶⁾	Avaliar o TC6 e qualidade de vida.	55 ± 18 (n=70)	NC / 45 ± 15%	TC6	440 ± 82m / 83 ± 18%

Mandal et al 2012 ⁽⁷⁷⁾	Avaliar a eficácia da reabilitação pulmonar associada à fisioterapia respiratória regular.	65 (n=30)	1,9 ± 0,3L / 74%	SWTI	315 ± 48m
Santamato et al 2012 ⁽⁷⁸⁾	Avaliar a eficácia da reabilitação pulmonar.	65 ± 3 (n=3)	1,80 ± 0,44L / 69 ± 18%	TC6	405 ± 28m / 85 ± 12%
Ozalp et al 2012 ⁽⁷⁹⁾	Comparar a função muscular periférica, fadiga e qualidade de vida entre pacientes com BCQ e indivíduos saudáveis.	44 ± 14 (n=20)	NC / 63 ± 20%	TC6	559 ± 99m / 91 ± 14%
Wong et al 2012 ⁽⁸⁰⁾	Verificar se a azitromicina reduz a frequência das exacerbações, melhora da função pulmonar e qualidade de vida.	60 ± 14 (n=141)	1,95 ± 0,73L / 69 ± 22%	TC6	510 ± 104m
Camargo AA 2013 ⁽⁸¹⁾	Avaliar a reprodutibilidade do Teste do Degrau de Chester e o teste do degrau incremental modificado e também correlacionar com a função pulmonar, frequência cardíaca e a distância no TC6.	52 ± 17 (n=17)	1,5 ± 0,6L / 61 ± 22%	TC6	522 ± 152m / 95 ± 23%
Hsieh et al 2013 ⁽⁵⁰⁾	Investigar a associação do polimorfismo das metaloproteínas com a gravidade da doença.	55 ± 2 (n=113)	1,2 ± 0,1L / 56 ± 0,1%	TC6	456 ± 19m
Mandal et al 2013 ⁽⁸²⁾	Avaliar o impacto de 8 semanas de antibióticos intravenosos na frequência da exacerbação e qualidade de vida em BCQ.	64 ± 2 (n=19)	1,40 ± 0,1L / 52%	SWTI	238 ± 34m
Serisier et al 2013 ⁽⁸³⁾	Avaliar os efeitos clínicos e da resistência antimicrobiana à baixa dose de eritromicina, por 12 meses.	62 ± 10 (n=117)	1,93 ± 0,72L / 72 ± 19%	TC6	513 (465 – 569)m
de Camargo et al 2014 ⁽⁶³⁾	Analisar a reprodutibilidade, validade, e determinantes do SWTI.	45 (40-47) (n=75)	1,5 (1,4-1,7)L / 53 (49-58)%	SWTI	453 (415-489)m
Lee et al 2014 ⁽⁸⁴⁾	Determinar os efeitos do treinamento físico e das técnicas de higiene brônquica, na capacidade de exercício, qualidade de vida, tolerância ao exercício e número de exacerbações.	64 ± 13 (n=85)	NC / 74 ± 21%	TC6 SWTI	TC6: 565 ± 90m / 85 ± 12% SWTI: 469 ± 154m 77 ± 23%
Guan et al 2015 ⁽⁸⁵⁾	Investigar os fatores associados com a redução da distância do TC6 em adultos chineses com BCQ clinicamente estável.	44 ± 14 (n=141)	1,91 ± 0,75L / 72 ± 23%	TC6	504 ± 100m

Definição das abreviaturas: VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; L: Litros; NC: Não consta; %: Porcentagem do previsto; SWTI: *Shuttle walking* teste incremental; m: Metros; TC6: Teste da caminhada de seis minutos.

Ao analisar o Quadro 3, podemos observar que a maioria dos estudos (n=15) avaliaram a capacidade funcional de pacientes com BCQ por meio do teste de caminhada de seis minutos (TC6) e oito estudos utilizaram o *shuttle walking* teste incremental (SWTI). De um total de 23 estudos, somente 14 expressaram os resultados da distância percorrida em porcentagem do previsto, o que auxilia na interpretação dos resultados, ou seja, confirma ou não a redução da capacidade funcional. Neste contexto, em apenas três estudos os pacientes apresentaram redução da capacidade funcional analisada pelo TC6, se considerarmos que Troosters et al⁽⁸⁶⁾, sugerem que valores inferiores a 82% do previsto deveriam ser interpretados como redução da capacidade funcional. Apesar de oito estudos não apresentarem seus resultados em porcentagem do previsto, podemos inferir que em média a distância percorrida pelos pacientes com BCQ tanto para o SWTI como TC6 são superiores às observadas em estudos prévios em pacientes com DPOC.

Embora, haja numerosos estudos que utilizaram o TC6 e o SWTI em pacientes com BCQ, a amostra de todos os estudos foi constituída de pacientes com comprometimento leve a moderado da função pulmonar, o que poderia explicar o baixo prejuízo funcional. Somado a isso, a ausência de pares saudáveis, não permitem avaliar se de fato esses pacientes têm redução da capacidade funcional.

Do total de 23 estudos, cinco avaliaram os efeitos pré e pós-reabilitação pulmonar em pacientes com BCQ. Porém, os efeitos da reabilitação observada nesses estudos serão abordados no item 1.7 desta contextualização.

Deixamos em **negrito** a coluna da distância no Quadro 3, para ressaltar a distância percorrida dos pacientes com BCQ.

1.6- Fisioterapia respiratória na bronquiectasia

As intervenções não farmacológicas utilizadas em pacientes com BCQ, incluem a FR e a RP⁽⁸⁷⁾. Em relação à FR, as técnicas de higiene brônquica são frequentemente prescritas para facilitar a expectoração de secreções pulmonares, mas não há consenso sobre quais técnicas de higiene brônquica são mais efetivas em pacientes com BCQ.

Duas recentes revisões reuniram os artigos da FR em BCQ e seus resultados foram similares.

A primeira revisão sistemática, publicada em 2013⁽⁸⁸⁾, analisou cinco estudos com um total de 51 pacientes. As técnicas fisioterapêuticas utilizadas nesses estudos foram à oscilação oral de alta frequência, distribuída pelos equipamentos conhecidos como flutter® e acapella®, expiração lenta prolongada em decúbito infralateral com a glote aberta, conhecida pelo acrônimo ELTGOL, e a técnica de expiração forçada associada à drenagem postural. Foi concluído que as técnicas de higiene brônquica podem promover melhoria da expectoração de secreções. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos dessas técnicas em desfechos como: qualidade de vida, sintomas, número de exacerbações e capacidade funcional.

Corroborando aos achados observados no estudo de Lee, recentemente uma revisão foi publicada com o objetivo de verificar se há evidência no uso de técnicas de desobstrução brônquica na população adulta e infantil com BCQ⁽⁸⁸⁾. Segundo esta revisão, existe inúmeras técnicas de desobstrução, das quais se destacam: ciclo ativo da respiração, técnicas de expiração forçada, drenagem autógena e postural, pressão expiratória positiva oscilante, oscilação de alta

frequência da parede torácica. Os autores concluem que, apesar das técnicas serem seguras e auxiliarem na expectoração de secreção para os pacientes adultos ou pediátricos com BCQ estáveis, a sua indicação provém de estudos desenvolvidos em outras doenças, como DPOC e FC. A aplicação das técnicas de higiene brônquica em pacientes bronquiectásicos, embora sem evidência, é rotineiramente aplicada nesta população por recomendação de especialistas para otimizar a eliminação de secreções⁽⁸⁹⁾.

1.7- Reabilitação pulmonar na bronquiectasia

Segundo a *American Thoracic Society* (ATS)⁽⁹⁰⁾, reabilitação pulmonar (RP) refere-se a uma intervenção global com base em uma avaliação minuciosa do paciente, composto por terapias que incluem: treinamento físico, educação e mudança de comportamento. Além disso, a RP objetiva melhorar a condição física e psicológica de pessoas com doenças pulmonares crônicas, para adesão a comportamentos que favoreçam a saúde⁽⁹¹⁾. O interesse na RP de outras doenças não-DPOC tem crescido nos últimos anos e, neste contexto, tem sido recomendada para pacientes com BCQ⁽⁹²⁾. Apesar dessa recomendação, há poucas evidências para consolidar o treinamento físico como parte do tratamento não farmacológico de pacientes bronquiectásicos⁽⁹³⁾. A seguir, descrevemos os estudos de RP em pacientes com BCQ. Para facilitar a comparação das características das amostras dos estudos, o tamanho amostral, o tipo de treinamento e os resultados dos programas de reabilitação, resumimos tais informações no Quadro 4.

Quadro 4 – Resumo dos estudos de reabilitação pulmonar (RP) em pacientes com BCQ.

Autor	Tipo de estudo	n	Intervenção	Resultados
Foster et al 1990 ⁽⁹⁴⁾	ECR	7	RP	O grupo treinamento apresentou melhora no TC6.
Newall et al 2000 ⁽⁹⁵⁾	ECR	33	8 semanas de TMI sham + RP vs TMI + RP	O grupo que realizou TMI + RP apresentou melhora na capacidade de endurance.
Newall et al 2000 ⁽⁹⁶⁾	ECR	32	8 semanas de RP + TMI vs RP + TMI sham vs sem intervenção	Aumento significativo na capacidade de endurance nos grupos com intervenção, que persistiu por três meses.
Newall et al 2005 ⁽⁶⁾	ECR	33	8 semanas de RP+TMI vs RP+TMI sham vs sem intervenção	Melhora na capacidade de endurance no grupo que realizou TMI + RP.
Ong et al 2011 ⁽⁷⁴⁾	Retrospectivo	95	6 a 8 semanas de RP	Aumento no TC6 e no score total do CRQ.
Van Zeller et al 2012 ⁽⁹⁷⁾	Retrospectivo	41	12 semanas de RP	Sem melhora no TC6. Aumento significativo da CVF e redução do VR nos pacientes com obstrução grave.
Santamato et al 2012 ⁽⁷⁸⁾	Série de casos	3	5 meses de RP e Drenagem postural com percussão e vibração	Melhora significativa na capacidade de exercício e qualidade de vida e sem relato de exacerbação aguda.
Mandal et al 2012 ⁽⁷⁷⁾	ECR	27	8 semanas de Acapella vs Acapella + RP	Aumento na capacidade de exercício no grupo que realizou Acapella + RP. Sem mudança na função pulmonar e nos marcadores inflamatórios.
Lee et al 2014 ⁽⁸⁴⁾	ECR	85	8 semanas de RP vs Controle (fisioterapia respiratória domiciliar sem supervisão direta)	No grupo treinamento, houve melhora na capacidade de exercício, dispneia, fadiga e redução do número de exacerbações em um ano.
Zanini et al 2015 ⁽⁹⁸⁾	Retrospectivo	139	5 semanas de RP	Melhora da capacidade funcional e menor sensação de falta de ar.

Definição das abreviaturas: ECR: Ensaio clínico randomizado controlado; RP: Reabilitação pulmonar; TC6: Teste de caminhada de seis minutos; TMI: Treinamento muscular inspiratório; CRQ: *Chronic Respiratory Questionnaire*; CVF: Capacidade vital forçada; VR: volume residual.

Na década de 90, Foster et al foram os primeiros a evidenciar os benefícios da RP em doenças não-DPOC. O programa de RP foi realizado no período da internação hospitalar e, embora o tamanho amostral tenha sido pequeno (sete pacientes), houve um aumento, em média, de 72 metros na distância percorrida no TC6⁽⁹⁴⁾. Interessante ressaltar que este aumento é superior à diferença mínima clinicamente importante, recentemente estabelecida para bronquiectásicos (45 metros)⁽⁹⁹⁾.

Em um estudo prospectivo, Newall et al compararam os efeitos de um programa de treinamento aeróbio associado ao treinamento muscular inspiratório (TMI, n=11) com o treinamento aeróbio + TMI sham (n=12) e com um grupo controle (n=9) em relação a capacidade de exercício⁽⁶⁾. O treinamento aeróbio, associado ou não ao TMI resultou em aumento significativo na distância percorrida no SWTI e no tempo de endurance avaliado pelo exercício submáximo em esteira. Este foi o primeiro estudo a relatar que os efeitos persistiram após três meses da finalização das intervenções.

Estudos retrospectivos também evidenciaram efeitos favoráveis da RP nos pacientes bronquiectásicos. Ong et al, estudaram 95 pacientes com BCQ (Idade: 67 ± 10 anos; VEF_1 : 63 ± 24 % previsto)⁽⁷⁴⁾. Houve melhora no TC6 (53,4 metros) e na qualidade de vida, representada por aumento de 14 pontos no *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ). Interessante ressaltar, que neste estudo os autores compararam os resultados do TC6 e CRQ entre os pacientes com BCQ e com DPOC pareados por idade, IMC e função pulmonar, sendo a magnitude de melhora similar entre essas doenças. No estudo de van Zeller et al, a melhora, em média, de 25 metros no TC6 não foi significativa⁽⁹⁷⁾. No entanto, atualmente se sabe que este aumento é clinicamente significativo, uma

vez que o ponto de corte para esta diferença em pacientes com BCQ é de 24,5 metros⁽⁹⁹⁾.

Embora, o delineamento metodológico de relatos ou série de casos ocupem posições hierarquicamente inferiores aos demais tipos de estudo, não podemos deixar de citar o estudo de Santamato et al⁽⁷⁸⁾, pois, foi o primeiro a relatar os efeitos em longo prazo da RP, seis meses, enquanto no estudo de Newall et al⁽⁶⁾ o *follow up* havia sido de três meses. Os três pacientes avaliados apresentaram melhora radiológica (redução da espessura da parede brônquica), maior tolerância ao exercício e melhora da qualidade de vida. Adicionalmente, este foi o primeiro estudo a avaliar os efeitos da RP na exacerbação aguda da BCQ. No entanto, não houve definição clara de como a exacerbação foi diagnosticada e o período analisado foi de oito semanas, insuficiente para que um quadro de exacerbação pudesse ocorrer. Esse aspecto foi melhor definido e analisado no recente estudo de Lee et al⁽⁸⁴⁾, cujo delineamento foi um ensaio clínico randomizado com cálculo amostral que levou em consideração o número de exacerbações no período de um ano. Foram estudados 85 pacientes com BCQ (Idade: 63 ± 13 anos; VEF₁: 74 % previsto), divididos em dois grupos RP ambulatorial e FR domiciliar. Além da melhora nos desfechos funcionais e na qualidade de vida, houve redução na frequência da exacerbação no grupo da RP. Embora, o estudo seja bem delineado, a amostra foi composta de pacientes com redução leve a moderada da função pulmonar, sendo que os resultados encontrados podem não ser representativos para os pacientes mais graves. Vale ressaltar que o estudo de Lee et al⁽⁸⁴⁾ foi o primeiro a demonstrar redução na frequência de exacerbações no grupo que realizou treinamento físico. Os autores, tendo como base um

estudo prévio com idosos saudáveis⁽¹⁰⁰⁾, sugerem que pode ser pela melhora da função imune, representada pelo aumento dos níveis de IgA na saliva, secundária ao treinamento aeróbio de moderada intensidade. No entanto, a relação entre intensidade de exercício e risco de infecção do trato aéreo superior tem sido explicado pela curva J (Figura 3), postulada por Nieman & Canarella⁽¹⁰¹⁾. Este modelo sugere que o exercício moderado, como prescrito no estudo de Lee et al⁽⁸⁴⁾, pode reduzir o risco de infecção do trato respiratório superior enquanto quantidades excessivas podem aumentar o risco.

Estudos^(102, 103) mostraram melhorias significativas na atividade de células *natural killer*, as quais representam a primeira linha de defesa do organismo contra infecção. Portanto, é possível que a menor frequência de exacerbações observada no estudo de Lee et al⁽⁸⁴⁾, possa ter ocorrido pelo efeito benéfico do treinamento físico de moderada intensidade no sistema imunológico.

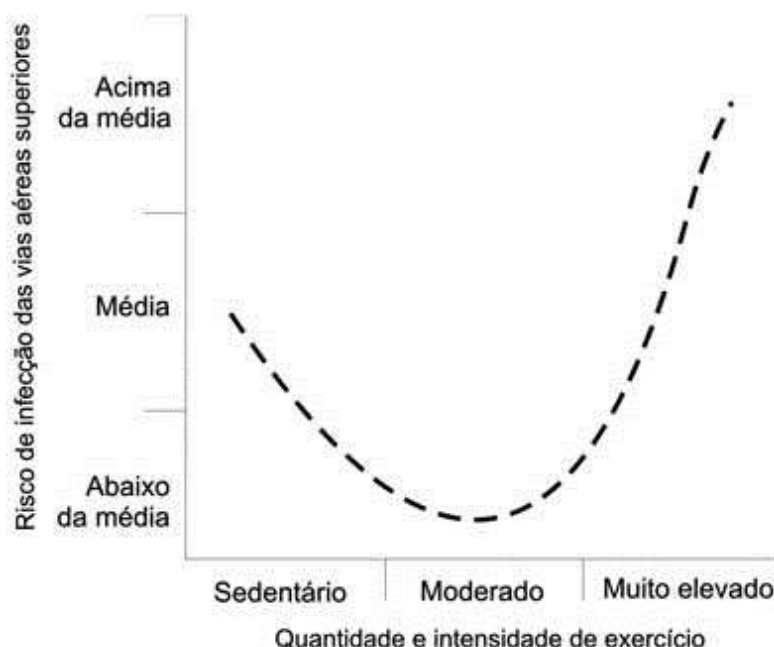


Figura 3 – Modelo J para explicar a relação entre nível de atividade física e risco de infecção das vias aéreas superiores.

No estudo de Mandal et al⁽⁷⁷⁾, a amostra também foi constituída de pacientes com leve redução da função pulmonar (Idade: 65 ± 4 anos; VEF₁: 73% do previsto). Adicionalmente, o tamanho amostral foi de apenas 30 pacientes, divididos randomicamente em dois grupos: FR+RP e FR, durante oito semanas. Os pacientes do grupo FR+RP apresentaram um aumento da capacidade de exercício (SWTI: 56,7 metros) e a qualidade de vida (4 pontos no SGRQ e 4,4 pontos no *Leicester Cough Questionnaire*). Os benefícios foram mantidos por 12 semanas após o término da intervenção. Outro desfecho investigado foi os efeitos dessas estratégias em mediadores inflamatórios. Os autores não observaram melhora significativa nos níveis de PCR, CTL e TSE nos grupos que realizaram a RP+FR e FR isoladamente.

Por fim, Zanini et al⁽⁹⁸⁾, além de avaliarem retrospectivamente os efeitos da RP em 135 pacientes com BCQ (Idade: 71 ± 13 anos; VEF₁: $76 \pm 27\%$ do previsto), estudaram os preditores clínicos da melhora da tolerância ao exercício (TC6). Concluíram que, no sexo masculino a relação VEF₁/CVF < 70% e mais de duas exacerbações no ano prévio à RP foram preditores independentes da melhora no TC6. Em relação ao programa de RP, este foi de apenas três semanas, sendo inferior ao preconizado pelos consensos de reabilitação.

Embora, seja consenso que a RP deva ser realizada nesses pacientes⁽¹⁰⁴⁾, com a revisão desses estudos podemos observar que essa literatura ainda é escassa em pacientes com BCQ. Como mencionado anteriormente, os pacientes incluídos nos estudos apresentam redução leve à moderada da função pulmonar. Quando começamos a trabalhar com esta

população, observamos em nossa primeira publicação⁽⁶³⁾ que os pacientes, provenientes do Ambulatório de Doenças Obstrutivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), apresentam maior comprometimento da função pulmonar e são mais jovens. Adicionalmente, nenhum estudo prévio analisou o impacto da RP na tolerância ao exercício, avaliada pelo SWTE, considerado o teste mais sensível para detectar melhora após intervenções⁽¹⁰⁵⁾, na força muscular periférica, na atividade física na vida diária, avaliada pelo número de passos e se o estado inflamatório basal se correlaciona com marcadores objetivos de capacidade física e se o mesmo modularia a resposta ao treinamento físico nesses pacientes.

A hipótese central deste estudo é que o grupo de pacientes que realizará o programa de reabilitação associado à FR terá benefícios superiores na capacidade física, força muscular periférica e qualidade de vida em relação ao grupo que só realizará a FR. Adicionalmente, haverá correlação negativa entre os mediadores inflamatórios e as medidas de capacidade física, bem como a magnitude de melhora será inferior após o tratamento nos pacientes com níveis basais mais elevados de inflamação.

2. OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Comparar os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar associado à fisioterapia respiratória com a fisioterapia respiratória isoladamente na capacidade física, função muscular periférica e qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia.

2.2 – Objetivo Específico

Correlacionar o estado inflamatório e estresse oxidativo com a função pulmonar e capacidade física.

Correlacionar o ganho após as intervenções com os valores basais dos mediadores pró e anti-inflamatórios e pró e anti-oxidantes.

Comparar o estado inflamatório e o estresse oxidativo de pacientes com bronquiectasia e seu grupo controle.

3. RESULTADOS

Os resultados da presente tese de doutorado serão apresentados no formato de dois artigos. O estudo I tem como título: *Associação entre marcadores inflamatórios e características clínico-funcionais em pacientes com bronquiectasia*, e o estudo II: *Efeitos da reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória na capacidade de exercício, força muscular periférica e qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia*.

3.1 Estudo I - Associação entre marcadores inflamatórios e características clínico-funcionais em pacientes com bronquiectasia.

3.1.1 – Introdução

A bronquiectasia (BCQ) é uma doença pulmonar crônica cuja definição e morfológica e caracterizada pela dilatação/distorção anormal e irreversível dos brônquios e bronquíolos⁽³¹⁾, de causa multifatorial. Essas alterações estruturais facilitam a deposição de secreção pulmonar e a colonização de bactérias que, por sua vez, causam maior lesão ao endotélio ciliar e contribuem para o processo inflamatório crônico que retroalimenta o agravamento da bronquiectasia⁽³⁷⁾.

A inflamação crônica tem papel central nos danos à árvore respiratória e induz à resposta neutrofílica exagerada/descontrolada na via aérea⁽³⁸⁾ e à liberação de citocinas inflamatórias incluindo a IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α ⁽⁴⁸⁾. Estudos demonstraram que os marcadores inflamatórios estão elevados em

pacientes com BCQ^(47, 48, 106-108), mesmo na fase estável da doença, e se correlacionam com a extensão da doença^(47, 50, 106), função pulmonar⁽⁴⁶⁾ e qualidade de vida relacionada à saúde⁽⁴⁷⁾.

Estudos demonstram que o estresse oxidativo também desempenha um papel importante na patogênese de doenças pulmonares inflamatórias crônicas como a asma, DPOC e, portanto, a BCQ. Embora escassos, estudos demonstram em pacientes com BCQ que marcadores de estresse oxidativo tais como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânion superóxido (O_2^-) e radical hidroxila (OH^-) estão elevados tanto no plasma quanto no ar exalado^(53, 55, 109). Vale ressaltar que há uma complexa interação entre o estresse oxidativo e a inflamação, pois enquanto o primeiro é um sinalizador para a expressão de mediadores inflamatórios, o segundo modula o nível de produção de espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, modula estresse oxidativo⁽⁵²⁾.

Nenhum estudo prévio correlacionou marcadores de inflamação e estresse oxidativo com a capacidade de exercício e força muscular periférica em pacientes com bronquiectasia. Além disso, poucos estudos têm combinado mais de quatro biomarcadores de estresse oxidativo celular e plasma nesta população⁽⁵⁵⁾. É razoável inferir que essas correlações serão negativas, pois quanto mais elevado os valores dos marcadores de estresse inflamatório e oxidativo, pior será a tolerância ao exercício e a função muscular periférica. Portanto, o objetivo do presente estudo é comparar o estado inflamatório e estresse oxidativo de pacientes com BCQ e seu grupo controle e correlacionar esses marcadores com a função pulmonar e capacidade física no grupo de pacientes com BCQ.

3.1.2 – Material e Métodos

3.1.2.1- Amostra

Este foi um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (451538) e da Universidade de São Paulo (0921/11). As avaliações só tiveram início após o paciente assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1).

Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Doenças Obstrutivas do HCFMUSP.

3.1.2.2 – Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes com bronquiectasia diagnosticada clínica e/ou radiologicamente, com idade maior ou igual há 18 anos, estáveis clinicamente (ausência de modificação nos sintomas de dispneia, quantidade e coloração da secreção). Os critérios de exclusão foram pacientes tabagistas ou com história tabágica maior ou igual há 10 anos/maço e não praticar atividade física por mais do que duas vezes por semana. Pacientes com outras doenças pulmonares (fibrose cística, asma, fibrose pulmonar intersticial e DPOC), com doenças cardiovasculares ou incapazes de realizar os testes propostos por limitação musculoesquelética ou cognitiva. Foram excluídos também pacientes com histórico de BCQ broncorrágica. Os critérios de inclusão do grupo controle, constituído por indivíduos pareados por gênero, idade, IMC e não ser tabagista.

Os critérios de exclusão foram os mesmos descritos para o grupo de bronquiectásicos.

3.1.2.3 – Espirometria

Os testes de espirometria foram realizados 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⁽¹¹⁰⁾. Todos os pacientes realizaram as manobras após broncodilatador (salbutamol 400 µcg via inalatória). As seguintes variáveis foram registradas: CVF, VEF₁, VEF₁/CVF. Os valores obtidos foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população brasileira⁽¹¹¹⁾.

3.1.2.4 – Índice de massa corpórea

A medida da altura do paciente, expressa em centímetros (cm), foi realizada em posição ortostática e após uma inspiração profunda, mantendo os pés unidos e com o peso do corpo distribuído entre eles. A tomada da estatura foi em um estadiômetro específico e os valores foram aproximados em 0,5 cm. O peso corpóreo foi aferido em uma balança mecânica antropométrica da marca *Welmy®*. A mensuração do peso corpóreo foi expressa em quilograma (Kg) e foi realizada com os pacientes descalços e com vestes leve.

O IMC foi calculado por meio de equação matemática, dividindo-se o peso corporal do paciente, expresso em quilograma (Kg), pelo quadrado da altura, expressa em metro ao quadrado (m^2), sendo sua unidade expressa em kg/m^2 . O cálculo deste índice teve como objetivo classificar o peso dos pacientes como desnutrido ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), eutrófico ($18,5 \text{ a } 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25 \text{ a } 29,9 \text{ kg/m}^2$), obesidade grau I ($30,0 \text{ a } 34,9 \text{ kg/m}^2$), obesidade grau II ($35 \text{ a } 39,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade grau III ($> 40,0 \text{ kg/m}^2$)⁽¹¹²⁾.

3.1.2.5 – *Shuttle walking* teste incremental

O *shuttle walking* teste incremental (SWTI) foi realizado conforme descrição original⁽¹¹³⁾. O teste foi realizado em um corredor, onde uma distância de 10m é demarcada por dois cones inseridos 0,5m em cada extremidade. O paciente deve ir e vir neste trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados em um CD. 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 do 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 0,17m/s a cada minuto, atingindo uma velocidade máxima de 8,5Km/h. O teste é interrompido pelo examinador quando o paciente não atinge o cone da extremidade no momento do estímulo sonoro, ou seja, estiver distante do cone 0,5m. O teste foi realizado duas vezes no mesmo dia, com um repouso de 30 minutos entre os testes, com a diferença

máxima de 20 metros entre eles. O teste com maior distância foi selecionado para análise e, além de expresso em valor absoluto, foi expresso em porcentagem do previsto⁽¹¹⁴⁾.

3.1.2.6- Teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) foi realizado em um cicloergômetro 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 *BreezeCardiO₂ System®* (*Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo, USA*).

O incremento de carga (1 a 20 watts/min) foi definido após a avaliação clínica do paciente pelo médico, levando-se em consideração o nível de atividade física regular e a familiaridade com o cicloergômetro, e foi ajustado de tal forma que o teste seja limitado por sintomas num tempo entre 8 e 12 minutos¹⁰¹. Foram obtidos, respiração por respiração: consumo de oxigênio (VO₂, ml/min) e produção de dióxido de carbono (VCO₂, ml/min), ventilação minuto (VE, L/min), volume corrente (ml), frequência respiratória (rpm) e equivalentes ventilatórios para O₂ e CO₂. O traçado eletrocardiográfico, a frequência cardíaca (FC) e a saturação de pulso da oxihemoglobina (SpO₂) foram registrados continuamente e a pressão arterial a cada dois minutos de exercício. Os escores de percepção de dispneia e fadiga de membros

inferiores, utilizando-se a escala de Borg modificada⁽¹¹⁵⁾ foram avaliados no repouso e imediatamente após a cessação do exercício.

O paciente foi encorajado a alcançar exercício máximo e orientado a interrompê-lo na presença de mal-estar, lipotimias, náuseas, dispneia importante, fadiga extrema ou precordialgia. A critério do médico que acompanhou o teste, o mesmo foi interrompido na presença de $SpO_2 \leq 80\%$, arritmias cardíacas ou resposta anormal da pressão arterial (Figura 1).

Os dados de VO_2 e carga foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto^(61, 116).

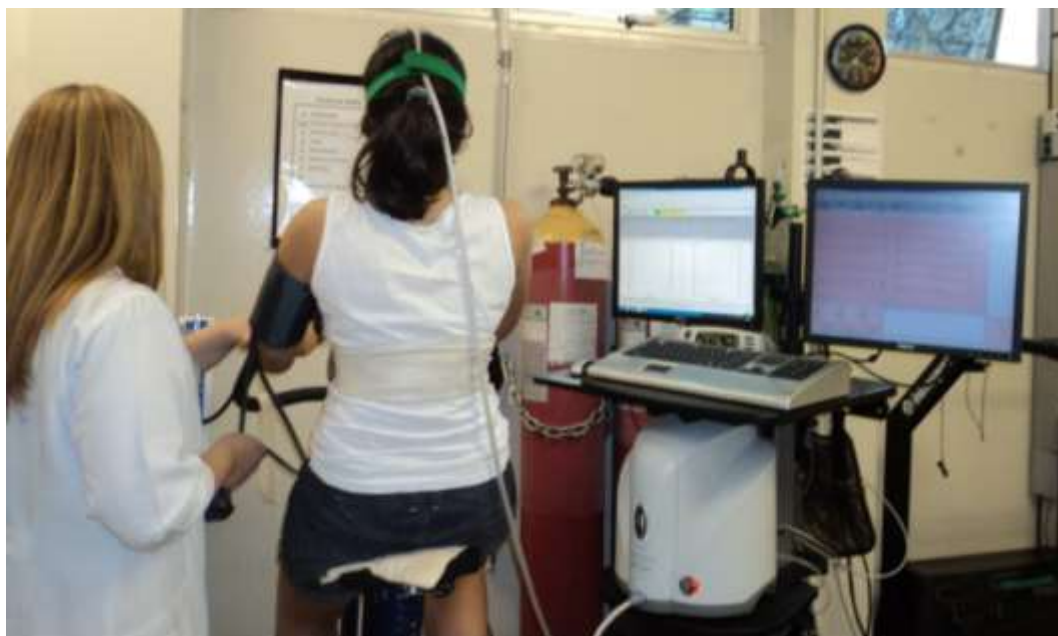


Figura 1 – Realização do teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro.

3.1.2.7 – Avaliação inflamatória de pacientes com BCQ

Todos os indivíduos (pacientes e grupo controle) foram orientados para não praticarem nenhum tipo de exercício físico antes das 24 horas precedentes a coleta sanguínea.

A amostra de sangue para a quantificação dos mediadores inflamatórios foi coletada no Campus Vergueiro, por um profissional de enfermagem habilitado para realizar o procedimento. Foram coletados 5 ml de sangue venoso em tubos tipo vacutainer padrão contendo anticoagulante. O sangue foi então centrifugado à 4000 rpm por 10 minutos a quatro graus Celsius. O soro foi coletado, aliquotado e armazenado em tubos eppendorf de 1,5ml no freezer -80°C. Foram analisados os níveis de IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , utilizando-se kits de ELISA Duo Set da R&D Systems, de acordo com as instruções do fabricante.

3.1.2.8 – Avaliação do estresse oxidativo em pacientes com BCQ

Por meio da mesma amostra (descrita anteriormente) foram mensurados os níveis de proteínas, formação do grupo carbonila, ânion superóxido, catalase, peróxido de hidrogênio, nitrito e capacidade antioxidante total, seguindo os seguintes métodos:

3.1.2.8.1 – Dosagem de Proteínas

As proteínas foram quantificadas pelo método descrito por Lowry et al, que utiliza como padrão uma solução de albumina bovina na concentração de 1mg/mL⁽¹¹⁷⁾.

3.1.2.8.2 – Dosagem de dano a proteínas (Formação do grupo carbonila)

O ensaio para detecção das carbonilas é uma das técnicas utilizadas para a determinação de proteínas modificadas oxidativamente⁽¹¹⁸⁾. A técnica baseou-se na reação das proteínas oxidadas do plasma sanguíneo com 2,4 dinitrofenil hidrazina em meio ácido, seguido de sucessivas lavagens com ácidos e solventes orgânicos e incubação final com guanidina. Desta forma, a absorbância das carbonilas foi medida em um espectrofotômetro a 360nm, num meio de reação contendo os seguintes reagentes: guanidina (6M) em ácido clorídrico (HCl) (2,5M) pH= 2,5; 2,4 DNPH em HCl (2,5M); ácido tricloroacético (TCA) 20%; TCA 10%; etanol - acetato de etila 1:1 (V/V). Paralelamente foi realizada a curva padrão de proteína, com albumina, com a absorbância lida em 280nm no espectrofotômetro.

3.1.2.8.3 – Dosagem do ânion superóxido

O ânion superóxido foi determinado nos homogeneizados pela taxa de oxidação da adrenalina lido em espectrofotômetro a 480 nm, conforme descrito por McCord e Fridovich⁽¹¹⁹⁾.

3.1.2.8.4 – Catalase

A taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é diretamente proporcional à atividade da catalase (CAT). Desta forma, o consumo de H_2O_2 pode ser utilizado como uma medida de atividade da enzima CAT. O ensaio

consistiu em medir a diminuição da absorbância a 240nm de comprimento de onda, onde houve maior absorção pelo peróxido de hidrogênio, utilizando-se cubetas de quartzo. Para a realização das medidas foi usada uma solução tampão constituída de fosfatos a 50 mMol/L, pH 7 a 33°C. Foram adicionados 2910µl deste tampão e 20µl de amostra de tecido, sendo esta mistura utilizada como branco da leitura e logo após adicionado 70µl de H₂O₂ (0,3 mol/L) (FMaia Gold) a 33°C, e a leitura acompanhada pela diminuição da absorbância⁽¹²⁰⁾.

3.1.2.8.5 – Dosagem de peróxido de hidrogênio

O peróxido de hidrogênio (H₂O₂) foi mensurado através oxidação de vermelho de fenol mediada pela peroxidase rabanete (HRP), levando à formação de um composto mensurável a 630nm. Foi realizada uma curva com H₂O destilada, H₂O₂ 250µM, Solução de Peroxidase de Rabanete (PRS) composto de Buffer Dextrose, Vermelho de Fenol (Sigma-Aldrich Corporation) e Peroxidase de Rabanete tipo II (Sigma-Aldrich Corporation), e Hidróxido de Sódio (NaOH). Foi adicionada a Placa de Elisa 70µl de plasma juntamente com 180µl PRS e incubadas por 25 min a temperatura ambiente. Após este período foi adicionado 5µl de NaOH e leitura realizada em equipamento leitor de placa de Elisa (Robonik, India)⁽¹²¹⁾.

3.1.2.8.6 – Nitritos

Os níveis de nitritos no plasma foram medidos pela reação das amostras com o reagente de Griess microplacas (96 poços) em aparelho leitor de ELISA.

Alíquotas de 50µL de homogeneizado de tecido foram incubadas com cofatores enzimáticos e nitrato redutase (3U/ml) por 30 minutos para conversão de nitrato em nitrito em temperatura ambiente. O total de nitrito tecidual foi então analisado pela reação das amostras com 50µl de reagente de Griess. O total de nitrito tecidual foi estimado a partir de uma curva padrão de absorbância em 592 nm⁽¹²²⁾.

3.1.2.8.7 – Capacidade Antioxidante Total

Para a reação da capacidade antioxidante total (TRAP) foi adicionado a 150µl de plasma, 150µl de Dodecil Sulfato de Sódio (SDS) a 8,1% (P/V), 300µl de Ácido Tricloroacético (TCA) (Vetec Quimica Fina Ltda.) a 20%(P/V) e 500µl de Ácido Tiobarbitúrico (TBA) (Sigma-Aldrich Corporation). Essa mistura foi incubada de 20-30 minutos a 95°C, formando um composto rosado e em seguida resfriada no gelo. Após este procedimento os tubos foram centrifugados a uma velocidade de 4000 rpm durante 5 minutos (Eppendorf AG, Alemanha). Retirou-se 200ul do sobrenadante e foi adicionado a um poço de placa de Elisa. A leitura foi feita a 535nm em um leitor Placa de Elisa (Robonik, India)⁽¹²³⁾.

3.1.2.9 – Pedômetro

Cada avaliado foi monitorizado com o pedômetro da marca Yamax Power Walking, modelo: PW-610, Tokyo, Japan ao longo de uma semana.

(Figura 2). O pedômetro foi colocado firmemente no quadril (cintura pélvica), retirado apenas para dormir, tomar banho, nadar ou qualquer atividade que prejudicasse a integridade do aparelho. Foi entregue a cada indivíduo uma ficha para registro diário do número de passos rápidos e descrições de atividades não usuais a ser preenchida ao fim do dia durante o uso do aparelho. No dia da devolução do aparelho o avaliador registrou o número total de passos e de gasto energético⁽¹²⁴⁾. O paciente foi orientado a permanecer utilizando o aparelho durante sete dias consecutivos, destes, o primeiro e o último foram descartados. Do total de cinco dias analisados, uma média aritmética foi utilizada para os três dias para a semana e para os dois dias do final de semana. O nível de atividade foi classificado: < 5.000 total de passos/dia (NTP) estilo de vida sedentário; de 5.000-7.499 NTP atividade diária ou baixo atividade; de 7.500-9.999 NTP pouco ativo; $\geq$ 10.000 NTP indivíduo ativo e >12.000 NTP muito ativo conforme descrito em literatura⁽¹²⁵⁾.



Figura 2 – Pedômetro Yamax, modelo PX610.

3.1.2.10 – Questionário de dispneia

Para avaliação da dispneia foi utilizada a escala *Medical Research Council* (MRC)⁽¹²⁶⁾ (Quadro 1).

Quadro 1. Escala de dispneia *Medical Research Council* (MRC).

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

3.1.3 – Análise estatística

Todos os dados foram analisados usando SPSS para Windows, versão 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). A normalidade das variáveis estudadas foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados paramétricos foram representados por média e desvio padrão e os dados não paramétricos em mediana e intervalo interquartil. As diferenças entre ambos os grupos foram analisadas pelo teste *t* de *Student* não pareado e *Mann-Whitney* de acordo com a distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. As correlações entre os marcadores inflamatórios e capacidade de exercício foram analisadas pela correlação de *Spearman*. Os valores de *r* entre 0,90 a 0,99 considerados como correlação muito forte, entre 0,70 a 0,80: forte, de 0,40 a 0,69: moderada, de 0,20 a 0,39: fraca e entre zero a 0,19 correlação muito fraca⁽¹²⁷⁾.

3.1.4 – Resultados – ESTUDO I

Setenta e quatro pacientes (42 mulheres) foram triados, incluídos no estudo e completaram o protocolo. Do total de pacientes avaliados, em relação à etiologia, 37 pacientes apresentavam causa idiopática, 10 apresentaram

bronquiectasia pós-infecciosa, cinco apresentaram sequela de tuberculose, cinco apresentaram síndrome de Kartagener, quatro apresentaram discinesia ciliar primária, dois apresentaram lúpus eritematoso sistêmico (LES), dois apresentaram doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), dois apresentaram *Micobacterium Avium*, dois apresentaram síndrome de Sjögren, dois apresentaram síndrome de Marfan, e os demais casos únicos de Artrite Reumatóide, Síndrome de Mounier Kuhn e Deficiência da IgG2.

Em relação à medicação, 44 pacientes faziam uso de broncodilatador de longa duração, 33 de antibióticos, 25 de protetor gástrico, 19 outros anti-inflamatórios, 15 de broncodilatador de curta duração, 13 de outros medicamentos e suplementos, 11 de anti-hipertensivo, três de analgésico, três de medicamentos para toxoplasmose, dois de vitaminas, dois pacientes de antiplaquetários.

Em relação ao grupo controle, 32 indivíduos saudáveis foram triados do quadro de funcionários, alunos e parentes de alunos da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) do campus vergueiro. Deste total, dois foram excluídos por não completar as avaliações propostas e um por ser fumante.

Não houve diferença no grupo BCQ e controle em relação à idade, gênero e composição corporal. Em relação ao IMC, 10 pacientes eram desnutridos, 24 eutróficos, 27 sobrepesos, nove com obesidade grau I, quatro com obesidade grau II. Dos pacientes com BCQ avaliados 50 apresentaram padrão obstrutivo, 13 apresentaram padrão restritivo e 11 apresentaram função pulmonar normal. Em relação à capacidade funcional, 66 apresentaram redução da distância percorrida no SWTI e apenas oito apresentaram a capacidade funcional normal. Do total de 65 pacientes que realizaram o TECP

com a medida dos gases expirados, cinquenta e seis pacientes apresentaram redução da capacidade aeróbia (< 82% do previsto). O nível de atividade física da vida diária também apresentou valores inferiores ao encontrado no grupo controle, porém no grupo BCQ, houve 12 pacientes que apresentaram a condição sedentária, 12 pacientes que apresentaram baixa atividade, 22 pouco ativos, nove ativos e 18 muito ativos (Tabela 1).

Tabela 1 – Características basais da amostra dos pacientes com BCQ.

Variáveis	BCQ (n=74) (♀=42)	Controle (n=29) (♀=12)	P
Idade, anos	49 ± 15	39 ± 15	0,102
IMC, kg/m ²	24,7 ± 5,2	25,1 ± 4,0	0,108
CVF, L	2,3 ± 0,9	3,8 ± 0,9	<0,001
CVF, %prev	68,1 ± 22,2	97,0 ± 12,4	<0,001
VEF ₁ , L	1,4 ± 0,7	3,2 ± 0,8	<0,001
VEF ₁ , %prev	52,5 ± 25,6	97,7 ± 12,5	<0,001
VEF ₁ /CVF	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,6	<0,001
MRC	3 (2 – 4)	-	-
SWTI, m	439,5 ± 140,8	733,3 ± 185,4	<0,001
SWTI, %prev ⁽¹¹⁴⁾	55,1 ± 17,8	78,4 ± 13,7	<0,001
Teste de exercício cardiopulmonar			
^a VO ₂ pico, ml/kg/min	17,1 ± 5,6	25,4 ± 6,8	<0,001
^a VO ₂ pico, %prev ⁽¹¹⁶⁾	62,7 ± 16,6	83,8 ± 19,3	<0,001
Carga, w	72,6 ± 34,1	139,3 ± 44,8	<0,001
Carga, %prev ⁽¹¹⁶⁾	63,8 ± 22,3	97,6 ± 20,1	<0,001
Atividade física na vida diária			
NTP/dia	9595,1 ± 5196,6	12502,44 ± 4035,6	0,015

Abreviaturas: ^a: n = 65, pois nove pacientes eram dependentes de oxigênio; IMC: Índice de massa corpórea; kg/m²: quilograma por metro ao quadrado; CVF: Capacidade vital forçada; %prev: porcentagem do previsto; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; MRC: Medical Research Council; m: metros; SWTI: *Shuttle walking* teste incremental; VO₂: consumo de oxigênio; ml/kg/min: mililitro por quilo por minuto; w: watts; NTP: número total de passos.

Os valores obtidos para os marcadores inflamatórios sistêmicos e estresse oxidativo, tanto em mediana como em intervalo interquartil, estão representados na Tabela 2. Em comparação ao grupo controle, os níveis de IL-1 β e IL-6 foram significativamente maiores no grupo BCQ. Embora os níveis de TNF- α e IL-10 tenham sido superiores no grupo BCQ, não houve diferença em relação aos seus pares saudáveis. Em relação ao estresse oxidativo, foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos valores de carbonilas em ambos os grupos. Entretanto, esse mesmo achado não foi observado nos demais biomarcadores de estresse oxidativo avaliados.

Tabela 2 – Mediadores inflamatórios, anti-inflamatórios, oxidativos e antioxidantes dos pacientes com BCQ e controles.

Mediadores	BCQ (n = 74)	Controle (n = 29)	P
Inflamatórios e anti-inflamatórios			
IL-1 β , pg/ml	33,56 (14,79 – 65,17)	24,69 (15,58 – 35,37)	0,004
IL-6, pg/ml	120,54 (62,04 – 177,35)	39,28 (8,01 – 105,98)	0,006
IL-8, pg/ml	167,05 (105,00 – 257,47)	219,67 (113,47 – 262,02)	0,50
TNF- α , pg/ml	197,95 (50,02 – 288,02)	160,62 (87,00 – 334,63)	0,26
IL-10, pg/ml	58,01 (30,66 – 85,68)	25,68 (14,19 – 50,36)	0,44
Oxidativos e anti-oxidantes			
Catalase [#]	0,31 (0,19 – 0,46)	0,25 (0,04 – 0,07)	0,03*
T-BARS [#]	0,71 (0,29 – 1,49)	^b 0,51 (0,28 – 1,81)	0,50
Carbonila [#]	1,78 (1,61 – 1,98)	^b 1,75 (1,51 – 1,86)	0,44
Nitrito [#]	0,42 (0,16 – 0,81)	^b 0,52 (0,25 – 0,92)	0,55
H ₂ O ₂ [#]	^a 17,50 (8,97 – 33,46)	^b 17,94 (9,71 – 25,74)	0,61
O ₂ ^{-#}	42,44 (35,14 – 64,73)	^b 42,46 (35,70 – 51,85)	0,12
TRAP ^{##}	^a 1394,69 (1075,47 – 2060,76)	^b 1509,80 (1217,32 – 2167,64)	0,38

Abreviaturas: IL: Interleucina, β : beta; pg/ml: picograma por mililitro, TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa, #: micromol por miligrama (μ mol/mg), ##: μ mol de trolox, T-BARS: ácido tiobarbitúrico, H₂O₂: Peróxido de hidrogênio, O₂⁻: Ânion superóxido, TRAP: Capacidade antioxidante total, ^a n=73, ^b n=29. Dados expressos em mediana e intervalo interquartil. * p<0,05.

As correlações entre marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo com a função pulmonar, capacidade física e atividade física na vida diária para o grupo BCQ estão demonstradas na Tabela 3. As correlações significantes foram entre a interleucina 1β e IL-6 com o VO_2 . Houve fraca correlação negativa entre VO_2 em valores absolutos com o T-BARS, Carbonila e Nitrito (Tabela 3). Adicionalmente, a capacidade funcional, representada pela distância percorrida com o SWTI se correlacionou com a TRAP.

Tabela 3 – Correlações entre mediadores inflamatórios, anti-inflamatórios e de estresse oxidativo com a função pulmonar, capacidade física e atividade física na vida diária em pacientes com BCQ.

Mediadores	CVF, L	CVF, %	SWTI, m	SWTI, %	VO ₂ , ml/kg/min	VO ₂ , %prev	NTP/dia
Inflamatórios e anti-inflamatórios							
IL-1 β , pg/ml	-0,20	-0,09	-0,22	-0,16	-0,42*	-0,42*	-0,17
IL-6, pg/ml	-0,11	-0,02	-0,11	0,10	-0,31*	-0,13	0,05
IL-8, pg/ml	0,08	-0,04	0,01	-0,07	0,14	-0,07	-0,08
IL-10, pg/ml	0,08	-0,05	-0,21	-0,22	-0,10	-0,22	-0,20
TNF- α , pg/ml	-0,07	0,08	-0,18	-0,05	-0,28	-0,20	-0,06
Estresse oxidativos							
Catalase	0,25*	0,13	0,25*	0,12	0,20	0,13	0,11
T-BARS	0,10	-0,10	0,19	0,00	0,30*	0,11	0,11
Carbonilas	-0,19	-0,10	-0,14	0,19	-0,39*	-0,15	0,00
Nitrito	0,10	0,04	-0,14	-0,10	0,32*	0,11	0,10
H ₂ O ₂	0,01	0,10	-0,18	-0,07	-0,17	-0,11	-0,12
O ₂ ⁻	0,00	0,13	-0,6	0,13	-0,18	0,03	0,03
TRAP	0,06	-0,06	0,23*	0,05	0,23	0,13	-0,10

Definição das abreviaturas: ^an=73; IL: Interleucina; β : beta; pg/ml: picograma por mililitro; α : alfa; μ mol/mg: micromol por miligrama; T-BARS: ácido tiobarbitúrico; H₂O₂: Peróxido de hidrogênio; TRAP: Capacidade antioxidante total; O₂⁻: Ânion superóxido.

3.1.5 – Discussão

O presente estudo demonstrou que os pacientes com BCQ, estáveis clinicamente, apresentam elevado nível de IL-1 β e IL-6 quando comparados ao grupo controle, sendo que não foi observada diferença no estresse oxidativo entre bronquiectásicos e seus pares saudáveis. Os mediadores inflamatórios representados pela IL-1 β e IL-6 se correlacionaram negativamente com a capacidade aeróbia (VO₂), enquanto que para os biomarcadores de estresse oxidativo, o VO₂ correlacionou-se com as carbonilas, nitrito e T-BARS.

Mediadores inflamatórios em BCQ

Embora exista um crescente interesse na análise do nível inflamatório e de estresse oxidativo em doenças crônicas^(47, 128, 129), estudos investigando as correlações desses marcadores com a capacidade de exercício em pacientes com BCQ ainda não foram encontrados.

A avaliação de marcadores inflamatórios em BCQ não é algo novo, pois estudos prévios analisaram diferentes citocinas inflamatórias em pacientes com BCQ. Entretanto, apenas seis estudos compararam os seus resultados com os de grupos saudáveis, porém com resultados controversos^(46, 48, 106, 108, 130, 131).

Não encontramos diferenças nos níveis de TNF- α , IL-8 e IL-10 no grupo BCQ em comparação ao grupo controle. Esse resultado vai ao encontro do estudo de Ergan Arsava et al⁽¹³¹⁾, que compararam os níveis de inflamação de 50 pacientes com BCQ [idade: 51 (43-60,3) anos; VEF₁: 69 (45 – 94) % previsto] com 30 controles [idade: 47 (41,8-59)]. No referido estudo, os níveis

séricos da IL-8 não diferiram dos do grupo controle, assim como os níveis de TNF- α ficaram abaixo do nível de detecção em ambos os grupos⁽¹³¹⁾. Contudo, estudo prévio observou elevados níveis de TNF- α dos bronquiectásicos na condição mais grave da doença em relação ao grupo controle, demonstrando, ainda, que a gravidade da doença está relacionada com o nível de inflamação sistêmica⁽¹⁰⁶⁾.

Embora tenhamos encontrado valores mais elevados de IL-10 e IL-8, estes não diferiram do grupo controle. Esse resultado vai de encontro a estudos prévios que demonstraram diferenças significantes entre essas citocinas em comparação ao seu par saudável^(46, 48, 130). Entretanto, esses achados podem ser explicados pela amostra ser composta de pacientes colonizados por microorganismos de elevada patogenicidade⁽⁴⁸⁾, ou ainda, porque esses estudos^(46, 48) avaliaram os níveis inflamatórios no LBA, que pode ser mais sensível em detectar a inflamação, pois a mensuração é realizada no local de acometimento primário da doença.

Em relação à IL-1- β , nossos resultados demonstraram diferenças substanciais no grupo bronquiectásico comparado ao grupo controle. Esse achado não foi observado no estudo de Angril et al., possivelmente porque os mesmos estudaram pacientes com comprometimento leve da função pulmonar (Idade: 57 anos, VEF₁: 79 $\pm$ 21% do previsto), enquanto nossa amostra foi constituída de indivíduos com redução moderada-grave da função pulmonar. (Idade: 49 anos, VEF₁: 53 $\pm$ 26% do previsto).

Cabe salientar que estes indivíduos apresentam prevalente infecção bacteriana associada a resposta neutrofílica exagerada, e esta interação, auxilia na liberação de diversos mediadores pró-inflamatórios deteriorando

progressivamente os brônquios. Além destes prejuízos, estudos prévios têm sugerido que mediadores pró-inflamatórios circulantes, podem refletir as formas mais graves da doença⁽¹³²⁻¹³⁴⁾.

Estudo prévio demonstrou que os bronquiectásicos de maior gravidade apresentam um processo inflamatório mais ativo, representado por elevados níveis de TNF- α no grupo colonizado (presença de microorganismos potencialmente patógenos) em comparação ao não colonizado⁽⁴⁸⁾. Neste contexto, Martinez-Garcia et al, observaram que elevados níveis de TNF- α também estão associados a pior qualidade de vida e alta frequência de exacerbações⁽¹⁰⁶⁾.

Estresse oxidativo e BCQ

Em relação ao estresse oxidativo, diferente do nosso achado, estudo prévio encontrou níveis elevados de H₂O₂ em pacientes com BCQ em comparação ao grupo controle ($0,87 \pm 0,01 \mu\text{mol}$ vs $0,26 \pm 0,04 \mu\text{mol}$, $p < 0,001$, respectivamente)⁽⁵³⁾. Essa equivalência de H₂O₂ entre nossos pacientes e seus pares saudáveis foi inesperada, pois a inflamação das vias aéreas, presente na BCQ, pode induzir ao aumento de mediadores oxidantes, como de H₂O₂⁽¹³⁵⁾. No entanto, é possível que a controvérsia de nosso resultado em contraste com o referido estudo prévio resida nas distintas metodologias aplicadas. Enquanto no estudo de Loukides et al a concentração de H₂O₂ foi avaliada pelo ar exalado condensado e LBA, nós a mensuramos no plasma sanguíneo⁽¹³⁶⁾. Como as reações de estresse oxidativo ocorrem a nível celular e são de rápida

atuação, possivelmente não sejam facilmente detectados no plasma como no LBA⁽⁵⁵⁾.

Em nosso estudo, níveis elevados da enzima catalase foram observados no grupo BCQ em comparação ao grupo controle, entretanto, não encontramos diferença entre os níveis de T-BARS e TRAP. Neste contexto, Oliveira *et al* mensuraram os níveis de catalase, capacidade antioxidante total, T-BARS, glutathione peroxidase e vitaminas antioxidantes no grupo BCQ (Idade: 48 anos, VEF₁: 73,6 ± 21,2 % do previsto), comparando-os com um grupo controle. Esses autores encontraram níveis elevados de catalase, capacidade antioxidante total e T-BARS no grupo BCQ em relação ao controle⁽⁵⁵⁾. Níveis mais elevados da atividade da enzima antioxidante denominada catalase pode indicar um aumento no nível de oxidação celular⁽⁵⁵⁾.

Embora os autores tenham encontrado valores estatisticamente significantes de TRAP e T-BARS, é importante notar que o referido estudo apresenta uma limitação, pois a sua amostra foi composta apenas de pacientes leves superior ao encontrado no nosso estudo VEF₁: 73,6 vs 52,5 % do previsto, respectivamente⁽⁵⁵⁾. As diferenças observadas na TRAP e T-BARS existente neste estudo, diferente do nosso trabalho, pode ser explicado devido a diferenças entre as técnicas empregadas, pois no estudo de Oliveira *et al*, os biomarcadores foram mensurados por meio de um kit comercial, podendo assim, detectar de forma mais sensível, pequenas variações destes biomarcadores.

Embora não esperado, os demais biomarcadores inflamatórios avaliados não difeririam no grupo BCQ em comparação ao controle. Este achado pode ser resultado de o nosso estudo ter contemplado a avaliação de marcadores

sistêmicos e não locais, pois estudos têm mostrado que, às vezes, não se consegue detectar diferenças no plasma^(43, 130). Adicionalmente, a BCQ é uma doença de fisiopatologia complexa que, do ponto de vista da função pulmonar pode determinar função pulmonar normal, restritiva ou obstrutiva^(1, 4, 137) e do ponto de vista das trocas gasosas pode determinar hipoxemia intermitente ou não durante o esforço, o que dificulta analisar o impacto da gravidade em mediadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

Correlações da inflamação e estresse oxidativo com função pulmonar e capacidade de exercício

Estudos prévios fizeram correlação dos mediadores inflamatórios com a função pulmonar, no entanto, nenhum estudo correlacionou o estado inflamatório com a capacidade de exercício. No estudo de Wilson et al⁽⁴⁷⁾ foram encontradas correlações que variaram de -0,27 a -0,35 entre a inflamação (contagem total de leucócitos, neutrófilos e imunoglobulinas A, G e M) e função pulmonar (VEF₁ e CVF). Embora os marcadores analisados não fossem similares aos nossos a correlação encontrada foi negativa, demonstrando que quanto maior for o nível inflamatório pior a função pulmonar⁽⁴⁷⁾. Estudos prévios também demonstraram associações entre TNF- α e IL-8 com escore de gravidade da tomografia computadorizada^(50, 106) em pacientes com BCQ.

O nosso estudo foi o primeiro a investigar a correlação entre marcadores inflamatórios (IL-1 β e IL-6) e capacidade aeróbia, demonstrando que quanto mais elevado o nível inflamatório, pior a capacidade aeróbia. Esse resultado deve ser valorizado, pois o VO₂ é uma variável que expressa tanto a

integridade quanto a integração dos sistemas respiratório, cardiovascular e musculoesquelético. Semelhante ao encontrado na nossa amostra, de Martino et al¹³² observaram que na população idosa níveis mais elevados da IL-6 podem estar relacionados a menor capacidade funcional e sobrevida desta população^(138, 139).

A IL-6 desempenha ainda um papel biológico importante tanto na fase aguda, quanto na sua progressão para a fase crônica da inflamação. Estudos prévios relataram que os níveis elevados de IL-6 estão relacionados com declínio do VEF₁⁽¹⁴⁰⁾ e elevada frequência de exacerbações em pacientes com DPOC⁽¹⁴¹⁾.

Em relação ao estresse oxidativo, os estudos são mais escassos, principalmente quando relacionados à capacidade de exercício. Destacamos que o nosso estudo é o primeiro a demonstrar que existe associação entre T-BARS, Carbonilas e Nitritos com o VO₂. Além da TRAP e Catalase se correlacionarem com a capacidade funcional.

O aumento na produção de radicais livres pode levar ao desbalanço entre a ação oxidante e antioxidante, este achado é dependente da capacidade funcional e da intensidade de exercício. O exercício físico pode elevar os níveis da produção de espécies reativas de oxigênio devido à alteração das reações em cadeia das mitocôndrias e provável isquemia dos músculos periféricos⁽¹⁴²⁾. Além disso, o aumento da demanda do VO₂ obtido por meio exercícios, resulta na produção de radicais livres⁽¹⁴³⁾.

Limitações do estudo

Reconhecemos que nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, nós reconhecemos que a mensuração de citocinas e biomarcadores inflamatórios no plasma pode não refletir necessariamente o nível inflamatório local (pulmonar) dos pacientes com BCQ. Embora não fosse o objetivo deste estudo, comparação dos níveis inflamatórios entre o plasma e LBA seria uma alternativa para verificar qual é o melhor método para este tipo de população. Em segundo lugar, os resultados apresentados neste estudo são de pacientes estáveis, que não podem ser extrapolados para a condição de exacerbação. Finalmente, a literatura carece de estudos longitudinais, e os efeitos da modulação deste nível inflamatório pré e pós um programa de RP. Não realizamos o cálculo amostral, possivelmente esse fato justifique a ausência de correlações com alguns marcadores entre o grupo BCQ e controle, mas a nossa amostra foi superior a de estudos prévios que realizaram a mesma comparação^(43, 46, 48, 55, 106, 108, 130, 131).

3.1.6 – Conclusão

Podemos concluir que os pacientes com BCQ apresentam elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, entretanto, os biomarcadores de estresse oxidativo foram similares nesta população em comparação ao grupo controle. Adicionalmente, citocinas inflamatórias e o estresse oxidativo tem associação com a capacidade aeróbia nesta população.

3.2. Estudo II – Efeitos da reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória na capacidade de exercício, força muscular periférica e qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia.

3.2.1 – Introdução

A bronquiectasia (BCQ) é caracterizada por dilatação permanente do brônquio acompanhada por alterações inflamatórias em seu lúmen as quais determinam infecções pulmonares recorrentes⁽³²⁾.

Segundo a teoria de Cole, a diminuição do *clearance* mucociliar, facilita a colonização bacteriana, a ação neutrofílica e de mediadores inflamatórios, tais como a protease e a elastase, que contribuem para a destruição da elastina da parede brônquica favorecendo ainda mais as distorções das vias aéreas⁽³⁾

Além das alterações da mecânica pulmonar e do estado inflamatório, vale ressaltar que os pacientes com BCQ, assim como observado nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), apresentam manifestações extrapulmonares como a redução das capacidades aeróbia e funcional, da *endurance* muscular periférica, qualidade de vida relacionada à saúde e do nível de atividade física^(75, 79).

Do ponto de vista clínico, essas alterações levam à tosse persistente, excessiva produção de secreção pulmonar e dispneia, que culminam com a redução da tolerância ao exercício.

As intervenções não farmacológicas utilizadas em pacientes com BCQ incluem a fisioterapia respiratória (FR) e a reabilitação pulmonar (RP)⁽⁸⁷⁾. Em

relação à fisioterapia respiratória, duas revisões sistemáticas foram publicadas e, concluíram que apesar das técnicas serem seguras e auxiliarem na expectoração de secreção não há evidência científica que comprove sua relação com a melhoria da qualidade de vida⁽⁸⁹⁾. Embora exista esta recomendação apenas nove estudos foram publicados até a presente data com o objetivo de avaliar os efeitos da reabilitação em paciente com BCQ. Embora o estudo de Santamato et al seja uma série de casos e ocupem posições hierarquicamente inferiores aos demais tipos de estudo, foram os primeiros a relatar os efeitos a longo prazo da RP em pacientes com BCQ⁽⁷⁸⁾.

Três estudos retrospectivos observaram benefícios em relação à capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com BCQ, resultados similares ao encontrado em pacientes com DPOC^(144, 145). Cinco estudos prospectivos observaram um aumento na capacidade de exercício, no grupo que realizou a RP⁽⁹⁴⁾ e os que associaram o uso de RP a técnicas de higiene brônquica, além de um estudo observar redução do número de exacerbações^(77, 99).

Contudo, até a presente data não está claro se a RP apresentará efeitos benéficos em relação à capacidade aeróbia, na modulação dos marcadores inflamatórios e no nível de atividade física da vida diária em pacientes com BCQ.

Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar associado à fisioterapia respiratória com a fisioterapia respiratória isoladamente na capacidade física, função muscular periférica e qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia.

3.2.2 – Material e Métodos

3.2.2.1 – Tipo de estudo, recrutamento e randomização

Este estudo foi um ensaio clínico randomizado e controlado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (451538) e da Universidade de São Paulo (0921/11) e registrado no *Clinical Trials* sob o protocolo NCT02208830. As avaliações e os tratamentos só tiveram início após o paciente assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1).

Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Doenças Obstrutivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Depois de incluídos no estudo, os pacientes foram alocados randomicamente em dois grupos de tratamento (vide item 3.2.3). A randomização foi gerada por um programa de computador de acesso livre (<http://www.randomization.com>), com aleatorização de 10 pacientes por bloco, na proporção 2x1 num total de cinco blocos. Envelopes selados e opacos, consecutivamente numerados, continham a intervenção a ser realizada conforme a randomização. O fluxograma está apresentado segundo as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) – (Figura 1)⁽¹⁴⁶⁾.

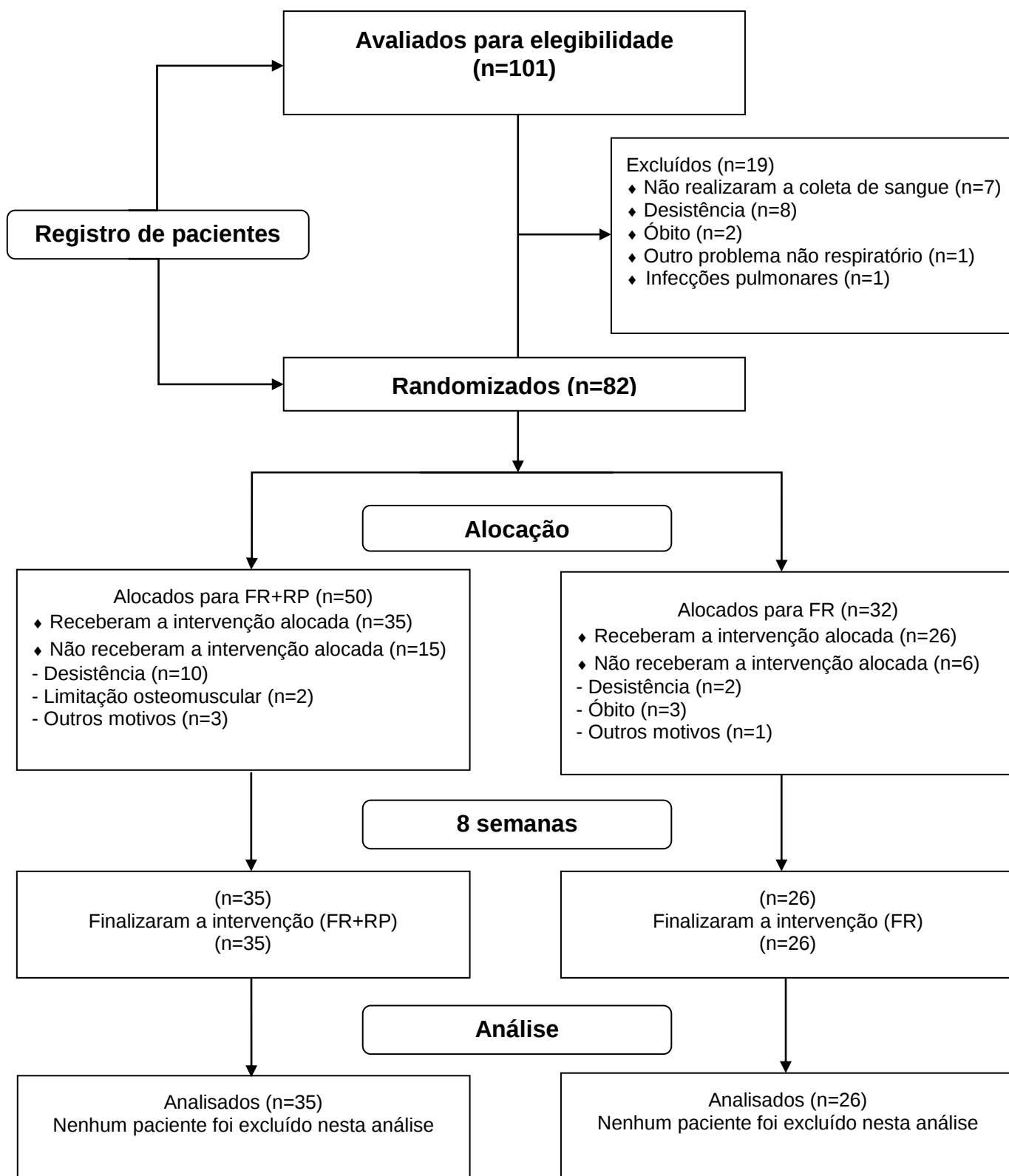


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

3.2.2.2 – Protocolo

As avaliações realizadas nas visitas 1, 2 e 3 estão descritas na figura abaixo.

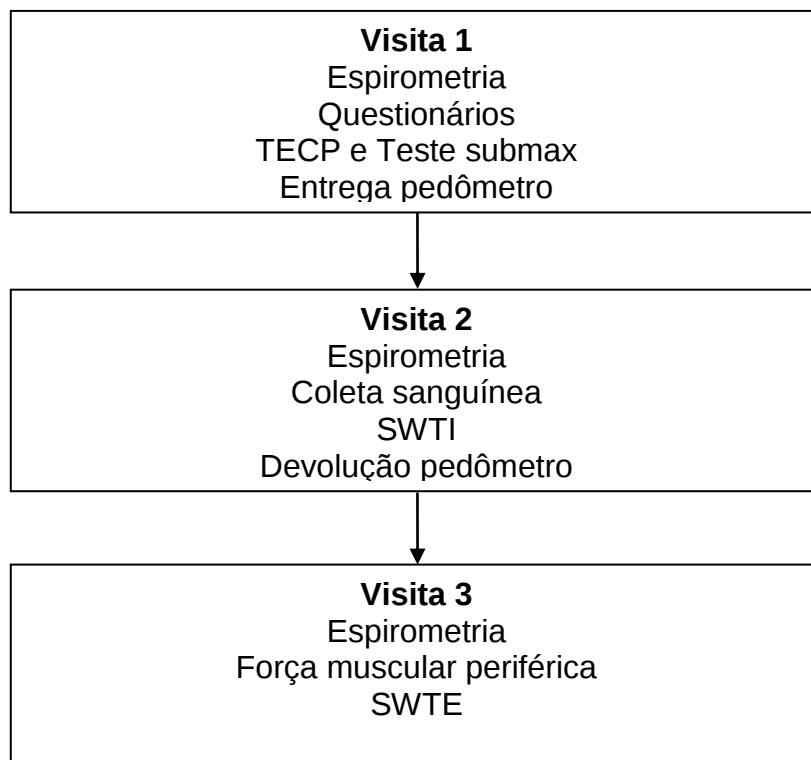


Figura 2 – Fluxograma do protocolo do estudo.

As mesmas avaliações foram realizadas após as intervenções.

3.2.2.3 – Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes com bronquiectasia diagnosticada clínica e/ou radiologicamente, com idade maior ou igual há 18 anos, estáveis clinicamente (ausência de modificação nos sintomas de dispneia, quantidade e coloração da secreção). Os critérios de exclusão foram pacientes tabagistas ou com história tabágica maior ou igual há 10 anos/maço, com outras doenças pulmonares

(fibrose cística, asma, fibrose pulmonar intersticial e DPOC), com doença cardiovascular e/ou incapazes de realizar os testes propostos por limitação musculoesquelética ou cognitiva. Foram excluídos também pacientes com histórico de BCQ broncorrágica.

3.2.2.4 – Questionários de dispneia e qualidade de vida em saúde

Para avaliação da dispneia foi utilizada a escala *Medical Research Council* (MRC) modificada⁽¹²⁶⁾. Para avaliação da qualidade de vida relacionado a saúde foi utilizado o questionário específico *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), os dados foram representados em valores absolutos e em porcentagem^(67, 147). A escala e o questionário foram aplicados antes e após as oito semanas de intervenção.

3.2.2.5 – Espirometria

Os testes de espirometria foram realizados 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⁽¹¹⁰⁾. Todos os pacientes realizaram as manobras após broncodilatador (salbutamol 400 µcg via inalatória). As seguintes variáveis foram registradas: CVF, VEF₁, VEF₁/CVF. Os valores obtidos foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população brasileira⁽¹¹¹⁾.

3.2.2.6 – Teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro

O teste de exercício foi realizado em um cicloergômetro 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 BreezeCardiO₂ System[®] (Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo, USA).

O incremento de carga (1 a 20 watts/min) foi definido após a avaliação clínica do paciente pelo médico, levando-se em consideração o nível de atividade física regular e a familiaridade com o cicloergômetro, e foi ajustado de tal forma que o teste seja limitado por sintomas num tempo entre 8 e 12 minutos⁽¹⁴⁸⁾. Após um intervalo de uma hora, foi realizado o teste submáximo com 75% da carga obtida no teste máximo realizado anteriormente neste ergômetro⁽¹⁴⁹⁾. Foram obtidos, respiração por respiração: consumo de oxigênio (VO₂, ml/min) e produção de dióxido de carbono (VCO₂, ml/min), ventilação minuto (VE, L/min), volume corrente, frequência respiratória e equivalentes ventilatórios para O₂ e CO₂. O traçado eletrocardiográfico, a frequência cardíaca (FC) e a saturação de pulso da oxihemoglobina (SpO₂) foram registrados continuamente e a pressão arterial a cada dois minutos de exercício. Os escores de percepção de dispneia e fadiga de membros inferiores, utilizando-se a escala de Borg modificada⁽¹¹⁵⁾ foram avaliados no repouso e imediatamente após a cessação do exercício.

O paciente foi encorajado a alcançar exercício máximo e orientado a interrompê-lo na presença de mal-estar, lipotimias, náuseas, dispneia

importante, fadiga extrema ou precordialgia. A critério do médico que acompanhou o teste, o mesmo foi interrompido na presença de $SpO_2 \leq 80\%$, arritmias cardíacas ou resposta anormal da pressão arterial.

3.2.2.7 – Teste incremental em esteira ergométrica

O teste incremental em esteira foi realizado para prescrever a carga de treinamento aeróbio. Foi utilizado o protocolo de Balke modificado⁽¹⁵⁰⁾, no qual a velocidade do teste foi fixada com incrementos de 1 a 3% na inclinação a cada minuto, de acordo com o nível de aptidão física basal para que o teste tivesse um tempo total de incremento entre oito e 12 minutos. O traçado eletrocardiográfico, a FC e a SpO_2 foram registrados continuamente e a pressão arterial a cada dois minutos de exercício. Os escores de percepção de dispneia e fadiga de membros inferiores foram mensurados por meio da escala de Borg modificada⁽¹¹⁵⁾, avaliados no repouso e imediatamente após a cessação do exercício. Os critérios de interrupção do teste pelo examinador foram os mesmos descritos no item 3.2.2.6. Este teste foi realizado para prescrição da carga do treinamento aeróbio em esteira para o grupo FR+RP.

3.2.2.6 – *Shuttle walking* teste incremental

O *shuttle walking* teste incremental (SWTI) foi realizado conforme descrição original⁽¹¹³⁾. O teste foi realizado em um corredor, onde uma distância de 10m é demarcada por dois cones inseridos 0,5m em cada extremidade. O paciente deve ir e vir neste trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados em um CD. 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 do 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 1,8 km/h, que aumenta 0,17 m/s a cada minuto, atingindo uma velocidade máxima de 8,5 km/h. O teste é interrompido pelo examinador quando o paciente não atinge o cone da extremidade no momento do estímulo sonoro, ou seja, estiver distante do cone 0,5m. O teste foi realizado duas vezes no mesmo dia, com um repouso de 30 minutos entre os testes. A distância percorrida foi expressa em valores absolutos e em porcentagem do previsto⁽¹¹⁴⁾. Foram realizados dois testes e para efeitos de correlação foi utilizado o melhor teste (maior distância).

3.2.2.7 – Shuttle walking teste endurance

O *Shuttle walking teste endurance* (SWTE) foi realizado no mesmo corredor descrito anteriormente e conforme descrito por Revill et al⁽¹⁵¹⁾. A velocidade que cada paciente realizou no SWTE foi correspondente a 85% do VO₂ no pico previsto obtido pela seguinte equação de regressão⁽¹⁵²⁾: $VO_{2pico} = 4,19 + 0,025 \times \text{distância percorrida no SWTI}$ (Figura 3). Para exemplificar, suponhamos que um paciente tenha atingido a distância de 320m no SWTI, o qual determina, segundo a equação de previsão, um VO_{2pico} previsto de 12,2 ml/kg/min. Ao considerar 85% do VO₂ pico previsto (9,76 ml/kg/min), a velocidade para realizar o SWTE foi de 4,0 km/h.

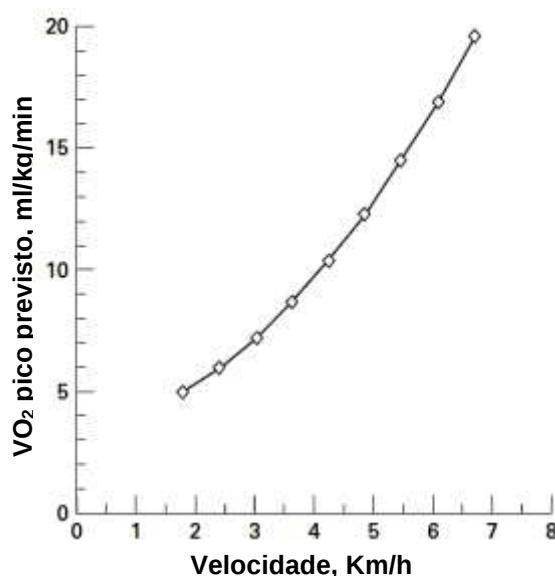


Figura 3. Relação entre a velocidade no SWTI e consumo de oxigênio pico previsto.

Entretanto, o estudo de Revill et al⁽¹⁵¹⁾ fornece uma série de velocidades constantes com estímulos sonoros pré-gravados para realização do SWTE (Figura 2). Inicialmente o paciente realizou um aquecimento caminhando por 100 segundos na velocidade de aquecimento correspondente ao nível do SWTE (Quadro 1). Ao término dos 100 segundos um *bip* triplo indicará que a velocidade foi aumentada e mantida durante todo o teste, controlada por *bips* únicos, momentos nos quais o paciente deve estar nas extremidades do circuito, ou seja, nos cones. Em nosso exemplo descrito anteriormente, o paciente realizaria o nível nove do SWTE, com velocidade de aquecimento igual a 2,4 Km/h e a velocidade de *endurance* igual a 4,1 km/h.

A duração máxima da caminhada com a velocidade específica de *endurance* é de 20 minutos, totalizando, no máximo, 21 minutos e 40 segundos de teste. Cabe salientar que a distância percorrida no período do aquecimento foi excluída da análise. Assim como o SWTI, o SWTE é interrompido pelo examinador quando o paciente não atinge o cone da extremidade no momento

do estímulo sonoro, ou seja, quando ele estiver 0,5 m distante do cone, ou ainda, na presença de mal-estar, lipotimias, náuseas, dispneia importante, fadiga extrema ou precordialgia relatada pelo paciente. A FC, SpO₂, PA e escala de Borg para dispneia e fadiga foram registradas nos mesmos momentos descritos no SWTI.

Quadro 1 – Níveis de velocidade pré-gravados em CD para realização do SWTE.

Nível	Velocidade Aquecimento Km/h	Velocidade Endurance Km/h	Tempo/10 m(s)
1	1,5	1,78	20,3
2	1,5	2,09	17,3
3	1,5	2,44	14,8
4	1,5	2,72	13,3
5	1,5	3,00	12,0
6	2,4	3,27	11,0
7	2,4	3,60	10,0
8	2,4	3,79	9,5
9	2,4	4,11	8,8
10	2,4	4,36	8,3
11	2,4	4,65	7,8
12	2,4	4,97	7,3
13	2,4	5,14	7,0
14	2,4	5,54	6,5
15	2,4	5,76	6,3
16	2,4	6,00	6,0

3.2.2.8 – Força muscular periférica

Os músculos avaliados foram o deltóide médio (DM), bíceps braquial (BB) e quadríceps femoral (QF), nos movimentos de abdução de ombro, flexão de cotovelo e extensão de joelho, respectivamente. A técnica utilizada foi a de uma repetição máxima (1-RM), que é a quantidade máxima de peso levantado

em esforço máximo, no qual o indivíduo completa todo o movimento que não poderá ser repetido uma segunda vez⁽¹⁵³⁾. Para o músculo DM, o movimento iniciou com o membro superior ao longo do corpo (posição anatômica) até a abdução a 90°; para o músculo BB, o movimento também iniciou a partir da posição anatômica até a flexão máxima de cotovelo; para o músculo QF, foi utilizado o equipamento *leg press* (Leg Press Horizontal, Technogym, Itália), sendo o movimento iniciado em 90° de flexão do joelho até a sua extensão máxima.

3.2.2.9 – Pedômetro

Cada avaliado foi monitorizado com o pedômetro da marca Yamax Power Walking, modelo: PW-610, Tokyo, Japan ao longo de uma semana. (Figura 2). O pedômetro foi colocado firmemente no quadril (cintura pélvica), retirado apenas para dormir, tomar banho, nadar ou qualquer atividade que prejudicasse a integridade do aparelho. Foi entregue a cada indivíduo uma ficha para registro diário do número de passos rápidos e descrições de atividades não usuais a ser preenchida ao fim do dia durante o uso do aparelho. No dia da devolução do aparelho o avaliador registrou o número total de passos e de gasto energético⁽¹²⁴⁾. O paciente foi orientado a permanecer utilizando o aparelho durante sete dias consecutivos, destes, o primeiro e o último foram descartados. Do total de cinco dias analisados, uma média aritmética foi utilizada para os três dias para a semana e para os dois dias do final de semana. O nível de atividade foi classificado: < 5.000 total de passos/dia (NTP) estilo de vida sedentário; de 5.000-7.499 NTP atividade

diária ou baixa atividade; de 7.500-9.999 NTP pouco ativo; ≥ 10.000 NTP indivíduo ativo e >12.000 NTP muito ativo conforme descrito em literatura⁽¹²⁵⁾.

3.2.2.10 – Avaliação inflamatória de pacientes com BCQ

Todos os indivíduos (pacientes e grupo controle) foram orientados a não praticarem nenhum tipo de exercício físico antes das 24 horas precedentes a coleta sanguínea.

A amostra de sangue para a quantificação dos mediadores inflamatórios foi coletada no Campus Vergueiro, por um profissional de enfermagem habilitado para realizar o procedimento. Foram coletados 5 ml de sangue venoso em tubos tipo vacutainer padrão contendo anticoagulante. O sangue foi então centrifugado à 4000 rpm por 10 minutos a quatro graus Celsius. O soro foi coletado, aliquotado e armazenado em tubos eppendorf de 1,5ml no freezer -80°C . Foram analisados os níveis de IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , utilizando-se kits de ELISA Duo Set da R&D Systems, de acordo com as instruções do fabricante.

3.2.2.11 – Avaliação do estresse oxidativo em pacientes com BCQ

Por meio da mesma amostra (descrita anteriormente) foram mensurados os níveis de proteínas, formação do grupo carbonila, ânion superóxido, catalase, peróxido de hidrogênio, nitrito e capacidade antioxidante total, seguindo os seguintes métodos:

3.2.2.12 – Dosagem de Proteínas

As proteínas foram quantificadas pelo método descrito por Lowry et al, que utiliza como padrão uma solução de albumina bovina na concentração de 1mg/mL⁽¹¹⁷⁾.

3.2.2.13 – Dosagem de dano a proteínas (Formação do grupo carbonila)

O ensaio para detecção das carbonilas é uma das técnicas utilizadas para a determinação de proteínas modificadas oxidativamente⁽¹¹⁸⁾. A técnica baseou-se na reação das proteínas oxidadas do plasma sanguíneo com 2,4 dinitrofenil hidrazina em meio ácido, seguido de sucessivas lavagens com ácidos e solventes orgânicos e incubação final com guanidina. Desta forma, a absorbância das carbonilas foi medida em um espectrofotômetro a 360nm, num meio de reação contendo os seguintes reagentes: guanidina (6M) em ácido clorídrico (HCl) (2,5M) pH= 2,5; 2,4 DNPH em HCl (2,5M); ácido tricloroacético (TCA) 20%; TCA 10%; etanol - acetato de etila 1:1 (V/V). Paralelamente foi realizada a curva padrão de proteína, com albumina, com a absorbância lida em 280nm no espectrofotômetro.

3.2.2.14 – Dosagem do ânion superóxido

O ânion superóxido foi determinado nos homogeneizados pela taxa de oxidação da adrenalina lido em espectrofotômetro a 480 nm, conforme descrito por McCord e Fridovich⁽¹¹⁹⁾.

3.2.2.15 – Catalase

A taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é diretamente proporcional à atividade da catalase (CAT). Desta forma, o consumo de H_2O_2 pode ser utilizado como uma medida de atividade da enzima CAT. O ensaio consiste em medir a diminuição da absorbância a 240nm de comprimento de onda, onde há maior absorção pelo peróxido de hidrogênio, utilizando-se cubetas de quartzo. Para a realização das medidas foi usada uma solução tampão constituída de fosfatos a 50 mMol/L, pH 7 a 33°C. Foram adicionados 2910µl deste tampão e 20µl de amostra de tecido, sendo esta mistura utilizada como branco da leitura e logo após adicionado 70µl de H_2O_2 (0,3 mol/L) (FMaia Gold) a 33°C, e a leitura acompanhada pela diminuição da absorbância⁽¹²⁰⁾.

3.2.2.16 – Dosagem de peróxido de hidrogênio

O peróxido de hidrogênio será mensurado através oxidação de vermelho de fenol mediada pela peroxidase rabanete (HRP), levando à formação de um composto mensurável a 630nm. Foi realizado uma curva com H_2O destilada, H_2O_2 250µM, Solução de Peroxidase de Rabanete (PRS) composto de Buffer Dextrose, Vermelho de Fenol (Sigma-Aldrich Corporation) e Peroxidase de Rabanete tipo II (Sigma-Aldrich Corporation), e Hidróxido de Sódio (NaOH). Foi adicionado a Placa de Elisa 70µl de plasma juntamente com 180µl PRS e incubadas por 25 min a temperatura ambiente. Após este período foi adicionado 5µl de NaOH e leitura realizada em equipamento leitor de placa de Elisa (Robonik, India)⁽¹²¹⁾.

3.2.2.17 – Nitritos

Os níveis de nitritos no plasma foram medidos pela reação das amostras com o reagente de Griess microplacas (96 poços) em aparelho leitor de ELISA. Alíquotas de 50µL de homogeneizado de tecido foram incubadas com cofatores enzimáticos e nitrato redutase (3U/ml) por 30 minutos para conversão de nitrato em nitrito em temperatura ambiente. O total de nitrito tecidual foi então analisado pela reação das amostras com 50µl de reagente de Griess. O total de nitrito tecidual foi estimado a partir de uma curva padrão de absorbância em 592 nm⁽¹²²⁾.

3.2.2.18 – Capacidade Antioxidante Total

Para a reação, foi adicionado a 150µl de plasma, 150µl de Dodecil Sulfato de Sódio (SDS) a 8,1% (P/V), 300µl de Ácido Tricloroacético (TCA) (Vetec Quimica Fina Ltda.) a 20%(P/V) e 500µl de Ácido Tiobarbitúrico (TBA) (Sigma-Aldrich Corporation). Essa mistura foi incubada de 20-30 minutos a 95°C, formando um composto rosado e em seguida resfriada no gelo. Após este procedimento os tubos foram centrifugados a uma velocidade de 4000 rpm durante 5 minutos (Eppendorf AG, Alemanha). Retirou-se 200ul do sobrenadante e foi adicionado a um poço de placa de Elisa. A leitura foi feita a 535nm em um leitor Placa de Elisa (Robonik, India)⁽¹²³⁾.

3.2.2.19 – Número de exacerbações

Durante o período de oito semanas de intervenção foi realizado o acompanhamento do número de exacerbações. Semanalmente foi registrado no prontuário de cada participante as mudanças nos sintomas. Os sintomas considerados para identificar uma exacerbação foram definidos como: presença de $\geq$ quatro sinais e sintomas (mudança na quantidade de escarro, espessura ou cor, hemoptise, aumento da tosse, cansaço, falta de ar ou febre > 38 graus Fahrenheit⁽⁶²⁾ para dois ou mais dias consecutivos com e sem receita médica de novos antibióticos. Os pacientes que exacerbaram durante o período de intervenção, um mês adicional foi considerado para estabilização do quadro, e posteriormente, o paciente era convidado a continuar o tratamento.

3.2.2.20 – Intervenções

3.2.2.20.1 – Programa de fisioterapia respiratória

No programa de FR, os pacientes realizaram duas sessões por semana, durante oito semanas, supervisionadas por um fisioterapeuta especialista. Antes da realização das técnicas fisioterapêuticas os pacientes recebiam inalação com soro fisiológico 0,9 por um período de 15 minutos, por meio de um inalador conectado a oxigênio. As técnicas consistiram em: expiração lenta e total com a glote aberta em decúbito infralateral (ELTGOL)⁽¹⁵⁴⁾, drenagem autógena (DA)⁽¹⁵⁵⁾ e oscilação oral de alta frequência por meio do Shaker^(154, 156). A técnica de ELTGOL foi realizada com o paciente em decúbito lateral de acordo com as recomendações da literatura. Resumidamente⁽¹⁵⁴⁾, o paciente foi

posicionado em decúbito lateral, iniciando com a expiração de maneira tranquila com o uso de bocal. Em seguida, foi realizada uma expiração lenta e prolongada até exalar todo ar dos pulmões (volume residual). Concomitante a esta manobra, o fisioterapeuta se posiciona atrás do paciente e auxiliará a expiração promovendo a compressão no tórax e abdômen.

A drenagem autógena foi realizada com o paciente em sedestação, mantendo flexão de quadril e joelho a 90° de maneira confortável⁽¹⁵⁵⁾. O paciente foi orientado a realizar respirações inicialmente em baixos volumes, progredindo para médios e altos volumes pulmonares, de maneira que desloque o muco de regiões periféricas para proximais e em seguida possa ser expectorado.

A oscilação oral de alta frequência pelo aparelho Shaker foi realizada pelo paciente na posição sentada, com flexão de 90° de quadril e joelho. O dispositivo foi adaptado a boca e sustentado na posição horizontal. O paciente foi orientado a realizar inspiração pelo nariz e expiração pela boca.

O tempo total de execução dessas técnicas foi de 30 a 45 minutos, a depender da quantidade e localização da secreção e da fadiga do paciente⁽¹⁵⁷⁾. Considerando a quantidade limite de cinco séries de 10 repetições para cada técnica, sendo que foi solicitado pelo terapeuta que paciente realize uma tosse no intervalo de cada série.

3.2.2.20.2 – Programa de reabilitação pulmonar

O programa de RP também consistiu de duas sessões semanais por oito semanas. Além dos procedimentos descritos na fisioterapia respiratória, cada

sessão foi composta de treinamento aeróbio em esteira ergométrica, treinamento de força e alongamento.

O treinamento aeróbio em esteira foi realizado por 30 minutos (5 de aquecimento, 20 na carga alvo e 5 de desaquecimento) em uma intensidade inicial de 60% da carga máxima, obtida no teste incremental na esteira, que foi aumentada progressivamente até 80%, a fim de que a fadiga e/ou dispneia sejam mantidas entre os escores 4 a 6 na escala de Borg modificada⁽¹⁵⁸⁾. Adicionalmente, a frequência cardíaca (FC) também foi utilizada para incrementar a intensidade do exercício, sendo utilizada a FC de treinamento (FCT) obtida pela fórmula de Karvonen⁽¹⁵⁹⁾: $FCT = FCR + 0,6 \text{ a } 0,8 (FCM - FCR)$, sendo que FCR é a frequência cardíaca de repouso e FCM é a frequência cardíaca máxima ($220 - \text{idade do paciente}$). Oxigênio suplementar foi fornecido durante o treinamento, se necessário, para manter a saturação de oxigênio > 88%⁽¹⁶⁰⁾. O treinamento de força foi realizado para os músculos bíceps braquial, deltóide médio e quadríceps femoral. A intensidade foi de 40 a 70% da carga obtida no teste de 1-RM, com frequência de duas a três séries de oito repetições cada⁽¹⁶¹⁾. A carga foi incrementada semanalmente (5%) conforme a tolerância do paciente⁽¹⁶²⁾.

A sessão de treinamento encerrou com exercícios de alongamento para os principais grupos musculares trabalhados no treinamento aeróbio e de força.

3.2.3– Análise Estatística

Todos os dados foram analisados usando SPSS para Windows, versão 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). O cálculo amostral foi realizado considerando-se

como desfecho principal a diferença na distância percorrida no SWTI entre o grupo fisioterapia respiratória e o grupo fisioterapia respiratória associada à reabilitação pulmonar. Assumindo-se um risco alfa de 5% e beta de 80%, um desvio padrão de 153 metros⁽⁶³⁾ com uma magnitude de diferença entre os grupos de 62 metros⁽⁷⁷⁾, serão estudados 48 pacientes. Considerando-se possíveis perdas amostrais, acrescentamos 15% ao tamanho amostral calculado, totalizando 55 pacientes, que serão distribuídos aleatoriamente em dois grupos.

A normalidade das variáveis estudadas foi analisada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Os dados paramétricos foram representados por média e desvio padrão e os dados não paramétricos em mediana e intervalo interquartil. As diferenças entre ambos os grupos de tratamento foi analisada pelo ANOVA de medidas repetidas de dois fatores, quando os desfechos estudados apresentaram distribuição paramétrica. Realizamos duas análises: por intenção de tratar e *per protocol*. Na análise por intenção de tratar, os dados faltantes na reavaliação foram substituídos pelos dados da avaliação basal. Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

3.2.4 – Resultados – ESTUDO II

Cento e um pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Destes, 19 não participaram de todas as avaliações, sete por não realizar a coleta de sangue, oito por desistência do protocolo, dois por óbito, casos únicos de problemas não respiratório e de infecção pulmonar. Oitenta e dois pacientes (49 mulheres) foram incluídos no estudo, porém, 62

completaram o protocolo. Do total de pacientes incluídos, 21 não finalizaram o estudo de acordo com os seguintes motivos: 12 desistiram, três evoluíram a óbito, dois desenvolveram limitação osteomuscular, dois por problemas pessoais, casos únicos de problema financeiro e doença vascular adquirida. Um total de 35 pacientes foram randomizados para o grupo de FR+RP e 26 para o grupo de FR. Em ambos os grupos durante o período de intervenção, os pacientes foram questionados quanto aos sinais/sintomas de exacerbação⁽⁶²⁾. Esse acompanhamento foi realizado pelo fisioterapeuta responsável bem como, ao médico pneumologista do Ambulatório de Doenças Crônicas da USP.

Durante as oito semanas de intervenção, 34 pacientes apresentaram episódios de exacerbação, deste total, 13 no grupo que realizou a FR e 21 no grupo FR+RP.

Em relação à etiologia da BCQ, do total de 82 pacientes, 43 apresentavam causa idiopática, sete apresentavam Síndrome de Kartagener, cinco apresentaram discinesia ciliar primária, cinco apresentaram sequela de tuberculose, cinco apresentaram bronquiectasia pós-infecciosa, três apresentaram DRGE, dois apresentaram LES, dois apresentaram Artrite Reumatóide, dois apresentaram *Micobacterium Avium*, dois apresentaram Síndrome de Mounier, dois apresentaram Síndrome de Marfan e casos únicos de Aspergilose Broncopulmonar, Síndrome de Sjögren, Imunodeficiência comum variável de IgG e Deficiência da IgG2.

Em relação à medicação, 58 pacientes faziam uso de broncodilatador de longa duração, 45 de antibióticos, 35 de protetor gástrico, 26 outros anti-inflamatórios, 23 de broncodilatador de curta duração, 12 de anti-hipertensivo, sete de analgésico, três de medicamentos anti-depressivos, três de

medicamentos para toxoplasmose, dois pacientes de antiplaquetários, caso único de medicamento anticonvulsivante e 13 de outros medicamentos e suplementos.

Quanto à colonização bacteriana, 79 pacientes eram colonizados, nove não apresentavam nenhum tipo de colonização e 13 pacientes não apresentavam a informação de colonização bacteriana.

Na Tabela 1 estão representados os dados antropométricos e demográficos, de função pulmonar e dispneia e frequência de exacerbação de ambos para os grupos FR e FR+RP. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para todas as variáveis mensuradas. Segundo a escala de dispneia avaliada pelo MRC, o valor obtido corresponde a pacientes que andam mais devagar em comparação a outras pessoas da mesma idade.

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas, função pulmonar e exacerbação dos pacientes com BCQ, para os grupos Fisioterapia respiratória (FR) e FR associada à reabilitação pulmonar (FR+RP).

Variáveis	FR N=32	FR+RP N=50	P
Idade, anos	52 ± 14	50 ± 14	0,47
Peso, kg	65 ± 14	62 ± 15	0,48
Altura, m	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,7	0,89
IMC, kg/m ²	25,5 ± 5,1	24,8 ± 5,9	0,54
CVF, L	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,8	0,94
CVF, % prev	66,2 ± 21,7	63,9 ± 22,1	0,64
VEF ₁ , L	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,6	0,63
VEF ₁ , % prev	53 ± 23	48 ± 24	0,41
VEF ₁ /CVF	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,09
MRC	3 (1 – 5)	3 (1 – 5)	0,46
Nº de exacerbações/ano	0 (0 – 1)	0 (0 - 1)	0,10

Definição das abreviaturas: kg: quilograma; m: metros; IMC: Índice de massa corpórea; kg/m²: Quilograma por metro ao quadrado; CVF: Capacidade vital forçada; L: litros; % prev: Porcentagem do previsto; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo. VEF₁/CVF: Relação do VEF₁/CVF; MRC: *Medical Research Council*.

Os dados das citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como, os valores dos biomarcadores oxidativos e anti-oxidantes para o grupo FR e FR+RP, estão representados na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre todos os biomarcadores analisados (Tabela 2).

Tabela 2 – Mediadores inflamatórios, anti-inflamatórios, oxidativos e antioxidantes na condição basal dos pacientes que realizaram a fisioterapia respiratória (FR) e fisioterapia respiratória associada à reabilitação pulmonar (FR+RP).

Variáveis	FR N=32	FR+RP N=50	p
Inflamatórios			
IL-1 β , pg/ml	20,9 (12,9 – 50,8) ^a	33,1 (13,9 – 63,2) ^d	0,99
IL-6, pg/ml	125,6 (57,1 – 169,8) ^b	88,7 (48,5 – 176,1) ^e	0,62
IL-8, pg/ml	192,2 (136,5 – 269,4) ^a	198,7 (99,7 – 310,5) ^d	0,65
TNF- α , pg/ml	197,8 (59,9 – 282,3) ^b	146,1 (39,9 – 262,0) ^e	0,56
Anti-inflamatórios			
IL-10, pg/ml	41,4 (26,1 – 65,4) ^c	64,0 (38,9 – 102,7) ^f	0,20
Oxidativos			
T-BARS	0,70 (0,29 – 1,11) ^a	0,90 (0,31 – 1,40) ^e	0,18
Carbonila	1,84 (1,75 – 1,98) ^a	1,73 (1,60 – 2,07) ^e	0,71
Nitrito	0,40 (0,15 – 0,54) ^a	0,56 (0,16 – 0,87) ^e	0,18
H ₂ O ₂	16,62 (6,76 – 38,78) ^a	17,57 (11,58 – 31,91) ^e	0,91
O ₂ ⁻	43,65 (36,08 – 71,04) ^a	43,57 (33,66 – 67,10) ^e	0,97
Anti-oxidantes			
Catalase	0,32 (0,19 – 0,54) ^a	0,33 (0,18 – 0,47) ^e	0,43
TRAP	1268,73 (976,53 – 1780,99) ^a	1435,18 (1150,26 – 2298,82) ^e	0,21

Definição das abreviaturas: IL: Interleucina; β : beta; pg/ml: picograma por mililitro; α : alfa; μ mol/mg: micromol por miligrama; T-BARS: ácido tiobarbitúrico; H₂O₂: Peróxido de hidrogênio; TRAP: Capacidade antioxidante total; O₂⁻: Ânion superóxido ^a: n= 19; ^b: n=20; ^c:16; ^d:n=25; ^e: n=26; ^f: n= 18.

Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis do pico e na isocarga do teste cardiopulmonar em cicloergômetro para ambos os grupos. Houve diferença estatisticamente significativa em relação à carga em valores absolutos e em porcentagem do previsto para o grupo FR+RP na análise de tratar (Tabela 3).

Tabela 3 – Dados do teste de exercício cardiopulmonar em cicloergômetro antes e após as intervenções nos pacientes com BCQ por análise de tratar.

	FR n=32				FR+RP n=50				Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Diferença média (IC 95%)	p
Teste de exercício cardiopulmonar										
^a VO ₂ , ml	1053,8 ± 389,0	1054,4 ± 394,0	-0,6 (-101,5 – 100,4)	0,99	1027,4 ± 351,3	1085,6 ± 426,8	-58,1 (-122,3 – 6,1)	0,08	-31,1 (-248,4 – 186,2)	0,78
^a VO ₂ , ml/kg/min	15,8 ± 4,3	15,9 ± 2,2	-0,1 (-1,6 – 1,4)	0,90	16,6 ± 5,3	17,5 ± 6,2	-0,9 (-1,9 – 0,2)	0,10	-1,5 (-4,4 – 1,4)	0,30
^a VO ₂ , %prev	62,0 ± 17,3	60,9 ± 16,2	-1,2 (-4,8 – 7,2)	0,69	62,0 ± 16,0	65,7 ± 20,2	-3,7 (-7,7 – -0,3)	0,07	-4,8 (-14,4 – 5,0)	0,33
^a VCO ₂ , ml	1231,9 ± 502,3	1244,1 ± 494,3	-12,2 (-114,2 – 89,8)	0,81	1207,8 ± 443,6	1290,9 ± 550,1	-83,1 (-167,3 – 1,1)	0,05	-46,8 (-324,5 – 230,8)	0,74
RER pico	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	-0,0 (-0,1 – 0,0)	0,66	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	-0,0 (-0,0 – 0,0)	0,48	-0,0 (-0,1 – 0,0)	0,54
Carga, w	65,9 ± 29,4	67,4 ± 31,4	-1,4 (-4,9 – 2,0)	0,40	67,5 ± 31,8	71,4 ± 36,2	-4,0 (-6,6 – -1,3)	0,005	-4,1 (-19,6 – 11,5)	0,60
Carga, %prev	61,3 ± 24,3	63,9 ± 22,2	-2,7 (-7,0 – 1,7)	0,22	61,5 ± 24,7	65,4 ± 26,7	-3,8 (-6,0 – -1,7)	0,001	-1,4 (-12,7 – 9,9)	0,80
VE, L/min	39,7 ± 16,6	39,7 ± 16,4	-0,0 (-3,0 – 3,0)	0,99	39,6 ± 12,8	40,2 ± 17,3	-0,6 (-3,9 – 2,7)	0,71	-0,5 (-9,4 – 8,4)	0,91
VE/V _{VM}	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,0 (-0,1 – 0,1)	0,95	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,0 (-0,03 – 0,1)	0,27	-0,1 (-0,2 – 0,1)	0,39
FC, bpm	138,9 ± 16,1	136,2 ± 15,7	2,7 (-2,4 – 7,8)	0,28	138,5 ± 17,5	137,7 ± 19,8	0,9 (-2,5 – 4,2)	0,60	-1,5 (-9,7 – 6,8)	0,72
FC, % previsto	83,1 ± 9,4	81,3 ± 8,0	1,7 (-1,4 – 4,9)	0,26	81,5 ± 8,7	80,8 ± 9,3	0,6 (-1,4 – 2,6)	0,54	0,4 (-3,6 – 4,4)	0,83
SpO ₂ , %	91,4 ± 5,3	91,0 ± 5,0	0,4 (-0,3 – 1,2)	0,25	91,5 ± 4,7	92,1 ± 4,0	-0,5 (-1,3 – 0,2)	0,17	-1,1 (-3,0 – 0,9)	0,29
Borg D	5 (4 – 7)	5 (4 – 7)	–	0,37	4,5 (3,0 – 7,0)	3 (5 – 7)	–	0,48	–	0,33
Borg MI	7 (5 – 8)	5 (5 – 9)	–	0,63	6,0 (4,75 – 8,0)	5 (4 – 7)	–	0,13	–	0,27
Isocarga FC, bpm	–	132,0 ± 15,5	–	–	–	126,2 ± 17,5	–	–	5,8 (-5,4 – 17,0)	0,30
Isocarga FC %prev	–	78,7 ± 8,1	–	–	–	74,1 ± 9,1	–	–	4,6 (-1,3 – 10,4)	0,12
Isocarga SpO ₂ , %	–	92,0 ± 4,6	–	–	–	92,1 ± 4,2	–	–	-0,1 (-3,1 – 2,8)	0,93
Isocarga Borg D	–	3,6 ± 2,8	–	–	–	3,7 ± 2,4	–	–	-0,0 (-1,9 – 1,8)	0,96
Isocarga Borg MI	–	4,9 ± 2,6	–	–	–	4,8 ± 2,6	–	–	0,2 (-1,7 – 2,0)	0,85

^a:Dependentes de oxigênio, sendo n=9 para o grupo Fisioterapia respiratória e n=10 para o grupo Reabilitação pulmonar. Observação: análise por intenção de tratar.

Não encontramos diferenças significantes entre as variáveis do teste de exercício submáximo no final do teste e no isotempo em ambos os grupos, exceto para a variável tempo, que foi maior e nos dois grupos na condição pós-intervenção na análise de tratar (Tabela 4).

Tabela 4 – Dados do teste de exercício submáximo antes e após as intervenções pacientes com BCQ por análise de tratar.

	FR n=32				FR+RP n=50				Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Diferença média (IC 95%)	p
Teste de exercício submáximo										
Tempo, min	5,6 ± 3,7	7,4 ± 4,5	-1,9 (-3,0 – -0,7)	0,002	6,6 ± 3,7	8,9 ± 6,9	-2,3 (-4,2 – -0,4)	0,02	-1,5 (-4,3 – 1,3)	0,29
^a VO ₂ , ml	1064,6 ± 400,5	1101,2 ± 359,1	-36,6 (-84,8 – 11,6)	0,13	1031,0 ± 334,7	1050,5 ± 419,5	-19,6 (-79,7 – 40,6)	0,52	50,7 (-161 – 262,7)	0,63
^a VO ₂ , ml/kg/min	15,7 ± 4,2	16,5 ± 3,6	-0,7 (-1,6 – 1,6)	0,10	16,6 ± 5,3	17,4 ± 6,2	-0,5 (-1,1 – 0,2)	0,13	-8,9 (-3,7 – 2,0)	0,55
^a VO ₂ , %prev	59,1 ± 19,6	65,1 ± 15,5	-6,1 (-11,2 – -0,9)	0,02	62,0 ± 16,0	64,7 ± 18,9	-2,1 (-4,3 – 0,1)	0,06	0,4 (-9,0 – 9,9)	0,93
^a VCO ₂ , ml	1161,3 ± 462,1	1188,7 ± 382,3	-27,4 (-91,3 – 36,6)	0,38	1114,1 ± 366,7	1113,9 ± 404,9	-0,2 (-41,3 – 41,7)	0,99	74,8 (-136,1 – 285,6)	0,48
RER, pico	1,1 ± 0,0	1,1 ± 0,0	–	–	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,0 (-0,0 – 0,0)	0,34	-0,0 (-0,2 – 0,1)	0,73
Carga, w	50,4 ± 22,4	50,4 ± 22,4	0,0 (0,0 – 0,0)	0,99	50,7 ± 23,2	50,6 ± 23,2	0,0 (-0,0 – 0,1)	0,32	-0,9 (-11,1 – 9,4)	0,87
Carga, %pico	75,9 ± 5,3	75,9 ± 5,3	0 (0 – 0)	-	75,4 ± 3,5	75,3 ± 3,6	0,2 (-0,2 – 0,5)	0,32	1,2 (-0,9 – 3,2)	0,27
^a VE, L/min	39,8 ± 17,3	40,1 ± 14,9	-0,3 (-2,5 – 2,0)	0,13	36,8 ± 13,0	37,3 ± 15,2	-0,5 (-2,1 – 1,1)	0,53	2,8 (-5,2 – 10,8)	0,48
^a VE/VVM	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	-0,0 (-0,1 – 0,0)	0,50	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,0 (-0,0 – 0,0)	0,65	0,0 (-0,1 – 0,1)	0,97
FC, bpm	134,6 ± 17,7	133,5 ± 17,1	1,1 (-2,8 – 5,0)	0,57	136,4 ± 19,3	136,9 ± 20,4	-0,5 (-2,8 – 1,9)	0,69	-3,4 (-12,0 – 5,3)	0,44
FC, % previsto	80,5 ± 10,5	79,8 ± 9,6	0,71 (-1,6 – 3,1)	0,54	80,1 ± 9,1	80,4 ± 10,0	-0,3 (-1,7 – 1,1)	0,69	-0,7 (-5,1 – 3,8)	0,77
SpO ₂ , %	91,4 ± 5,5	91,4 ± 5,9	0,0 (-0,8 – 0,9)	0,94	91,0 ± 4,9	91,5 ± 4,5	-0,5 (-1,6 – 0,7)	0,41	-0,1 (-2,4 – 2,2)	0,91
Borg D	5,4 ± 2,6	5,4 ± 3,0	–	0,98	4,9 ± 2,8	4,8 ± 2,3	–	0,52	–	0,33
Borg MI	6,1 ± 2,6	6,2 ± 2,6	–	0,02	6,0 ± 2,5	5,6 ± 2,4	–	0,16	–	0,25
Isotempo FC, bpm	–	132,5 ± 15,0	–	–	–	133,0 ± 16,1	–	–	-0,5 (-10,0 – 9,0)	0,91
Isotempo FC, %prev	–	79,3 ± 7,7	–	–	–	77,7 ± 8,8	–	–	1,6 (-3,5 – 6,6)	0,53
Isotempo SpO ₂ , %	–	92,6 ± 3,7	–	–	–	92,3 ± 3,9	–	–	0,4 (-1,9 – 2,6)	0,75
Isotempo Borg D	–	3,6 ± 2,4	–	–	–	4,0 ± 2,4	–	–	-0,4 (-1,8 – 1,1)	0,60
Isotempo Borg MI	–	4,5 ± 2,3	–	–	–	4,3 ± 2,4	–	–	0,2 (-1,2 – 1,7)	0,76

^aDependentes de oxigênio, sendo n=9 para o grupo Fisioterapia respiratória e n=10 para o grupo Reabilitação pulmonar. Observação: análise por intenção de tratar.

Os mesmos resultados do teste cardiopulmonar e teste de exercício submáximo descritos acima, também foram encontrados na análise *per protocol* em ambos os grupos (Tabela 5 e 6).

Tabela 5 – Dados do teste de exercício cardiopulmonar antes e após as intervenções nos pacientes em BCQ *per protocol*.

	FR n=26				FR+RP n=35				Diferença entre os grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Diferença média (IC 95%)	p
Teste de exercício cardiopulmonar										
^a VO ₂ , ml	1037,3 ± 394,7	1037,9 ± 400,7	-0,6 (-112,0 – 110,8)	0,99	1083,6 ± 359,1	1163,8 ± 446,7	-80,2 (-168,8 – 8,5)	0,08	-125,9 (-372,6 – 120,8)	0,31
^a VO ₂ , ml/kg/min	15,9 ± 4,3	16,0 ± 4,3	-0,1 (-1,8 – 1,6)	0,90	17,1 ± 6,0	18,3 ± 6,9	-1,2 (-2,6 – 0,3)	0,10	-2,3 (-5,7 – 1,1)	0,19
^a VO ₂ , %prev	62,2 ± 17,8	61,0 ± 16,7	1,3 (-5,3 – 7,9)	0,69	63,6 ± 16,0	68,7 ± 21,0	-5,1 (-10,6 – 0,4)	0,07	-7,7 (-18,8 – 3,4)	0,17
^b VE, L/min	38,8 ± 17,1	38,8 ± 16,9	-0,0 (-3,3 – 3,3)	0,99	41,9 ± 12,9	42,7 ± 18,8	-0,9 (-5,5 – 3,8)	0,71	-3,9 (-14,3 – 6,5)	0,45
^b VE/VVM	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,0 (-0,0 – 0,1)	0,83	0,8 ± 0,7	0,8 ± 0,2	0,0 (-0,1 – 0,1)	0,53	0,1 (-0,2 – 0,0)	0,09
^a VCO ₂ , ml	1220,8 ± 518,7	1234,2 ± 510,5	-13,4 (-126,0 – 99,2)	0,81	1283,5 ± 448,1	1398,1 ± 571,3	-114,6 (-230,4 – 1,3)	0,05	-163,9 (-478,9 – 151,1)	0,30
RER pico	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,0 (-0,0 – 0,1)	0,92	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	-0,0 (-0,0 – 0,0)	0,59	-0,0 (-0,1 – 0,0)	0,31
Carga, w	69,0 ± 26,9	70,8 ± 29,4	-1,8 (-6,1 – 2,5)	0,41	72,6 ± 33,2	78,3 ± 38,1	-5,7 (-9,4 – -2,0)	0,004	-7,5 (-25,5 – 10,5)	0,41
Carga, %prev	65,7 ± 22,0	69,0 ± 18,1	-3,3 (-8,7 – 2,1)	0,22	64,3 ± 24,3	69,4 ± 26,8	-5,1 (-8,0 – -2,2)	0,001	-0,4 (-12,6 – 11,7)	0,94
FC, %prev	84,0 ± 9,3	81,8 ± 7,7	2,1 (-1,7 – 6,0)	0,27	81,7 ± 8,9	81,0 ± 9,8	0,7 (-2,1 – 3,5)	0,62	0,8 (-3,8 – 5,5)	0,72
SpO ₂ %	90,7 ± 5,3	91,3 ± 4,4	0,5 (-0,4 – 1,5)	0,25	90,7 ± 5,3	91,3 ± 4,4	-0,6 (-1,7 – 0,5)	0,26	-0,3 (-2,7 – 2,1)	0,80
Borg D	5,0 (4,0 – 7,0)	5,0 (3,8 – 5,0)	–	0,37	4,0 (3,0 – 7,0)	4,0 (3,0-7,0)	–	0,31	–	0,73
Borg MI	7,0 (5 – 7,3)	5,0 (4,8 – 8,3)	–	0,63	7,0 (4,0 – 9,0)	5,0 (4,0-7,0)	–	0,15	–	0,27
Isocarga FC, bpm	–	132,0 ± 15,5	–	–	–	126,2 ± 17,5	–	–	5,8 (-5,4 – 17,0)	0,30
Isocarga FC, %prev	–	78,7 ± 8,1	–	–	–	74,1 ± 9,1	–	–	4,6 (-1,3 – 10,4)	0,12
Isocarga SpO ₂ , %	–	92,0 ± 4,6	–	–	–	92,1 ± 4,2	–	–	-0,1 (-3,1 – 2,8)	0,93
Isocarga Borg D	–	3,6 ± 2,8	–	–	–	3,7 ± 2,4	–	–	-0,0 (-1,9 – 1,8)	0,96
Isocarga Borg MI	–	3,7 ± 2,4	–	–	–	4,8 ± 2,6	–	–	0,2 (-1,68 – 2,0)	0,85

^a:Dependentes de oxigênio, sendo n=5 para o grupo Fisioterapia respiratória e n=6 para o grupo Reabilitação pulmonar. Observação: análise *per protocol*.

Tabela 6 – Dados do teste de exercício submáximo antes e após as intervenções pacientes com BCQ *per protocol*.

	FR n=26				FR+RP n=35				Diferença entre os grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Diferença média (IC 95%)	p
Teste de exercício submáximo										
Tempo, min	5,6 ± 4,0	7,8 ± 4,7	-2,2 (-3,5 – -0,9)	0,002	6,9 ± 4,0	10,2 ± 7,8	-3,3 (-0,7 – -2,6)	0,01	-2,4 (-5,9 – 1,0)	0,16
^a VO ₂ , ml	1025,6 ± 399,4	1063,9 ± 360,0	-38,3 (-88,9 – 12,2)	0,13	1098,7 ± 337,9	1125,6 ± 446,4	-27,0 (-111,2 – 57,2)	0,52	-61,7 (-299,4 – 176,0)	0,60
^a VO ₂ , ml/kg/min	15,6 ± 4,3	16,3 ± 3,6	-0,8 (-1,7 – 1,7)	0,10	17,5 ± 6,3	18,1 ± 6,5	-0,8 (-1,6 – 0,2)	0,13	-1,8 (-5,0 – 1,4)	0,26
^a VO ₂ , ml/kg/min %prev	58,4 ± 19,9	64,8 ± 15,8	-6,3 (-11,7 – -0,9)	0,02	64,7 ± 15,2	67,8 ± 18,8	-2,9 (-6,0 – 0,2)	0,06	-2,8 (-13,0 – 7,3)	0,58
^a VE, L/min	37,8 ± 17,5	38,1 ± 15,0	-0,3 (2,6 – 2,1)	0,81	39,1 ± 13,6	39,8 ± 16,4	-0,7 (-2,9 – 1,5)	0,51	-1,7 (-10,8 – 7,4)	0,71
^a VE/VVM	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	-0,0(-0,06 – 0,03)	0,42	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	-0,0 (-0,1 – 0,0)	0,73	-0,1 (-0,2 – 0,1)	0,26
^a VCO ₂ , ml	1118,1 ± 468,0	1146,8 ± 388,5	-28,7 (-95,9 – 38,5)	0,38	1193,3 ± 365,9	1191,0 ± 415,4	2,3 (-55,8 – 60,4)	0,94	-44,2 (-227,2 – 188,8)	0,70
RER pico	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	-0,0(-0,1 – 0,0)	0,74	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,1 (0,0 – 0,1)	0,02	0,1 (0,0 – 0,1)	0,02
Carga, w	52,2 ± 19,7	52,2 ± 19,7	0 (0 – 0)	–	54,2 ± 24,0	54,2 ± 24,0	0 (0 – 0)	–	-2,0 (-13,6 – 9,5)	0,73
Carga, %pico	65,7 ± 22,0	76,0 ± 4,0	-10,3 (-19,6 – -1,0)	0,03	64,3 ± 24,3	75,0 ± 3,3	-10,7 (-19,1 – -2,3)	0,01	1,1 (-8,5 – 10,8)	0,81
FC, %prev	81,7 ± 10,3	80,8 ± 9,4	0,9 (-2,0 – 3,8)	0,54	79,8 ± 9,0	80,3 ± 10,3	-0,5 (1,5 – -0,5)	0,60	0,5 (-4,7 – 5,6)	0,86
SpO ₂ , %	91,4 ± 5,5	91,4 ± 5,9	0,04 (-1,0 – 1,1)	0,94	90,2 ± 5,4	90,7 ± 4,9	-0,5 (-2,2 – 1,1)	0,50	0,6 (-2,1 – 3,4)	0,65
Borg D	4,0 (3,0 – 7,0)	4,5 (3,0 – 7,0)	–	0,98	5,0 (3,0 – 8,0)	5,0 (3,0 – 7,0)	–	0,30	–	0,85
Borg MI	4,5 (3,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 7,0)	–	0,71	5,0 (4,0 – 9,0)	5,0 (4,0 – 7,0)	–	0,20	–	0,38
Isotempo FC, bpm	–	132,5 ± 15,0	–	–	–	133,0 ± 16,1	–	–	-0,5 (-10,0 – 9,0)	0,91
Isotempo FC % prev	–	67,1 ± 79,3	–	–	–	77,7 ± 8,8	–	–	1,6 (-3,5 – 6,6)	0,53
Isotempo SpO ₂	–	92,6 ± 3,7	–	–	–	92,3 ± 3,8	–	–	0,4 (-1,9 – 2,6)	0,75
Isotempo Borg D	–	3,0 (1,5 – 5,0)	–	–	–	3,0 (2,0 – 5,0)	–	–	-0,4 (-1,8 – 1,1)	0,60
Isotempo Borg MI	–	5,0 (3,0 – 6,5)	–	–	–	4,0 (3,0 – 7,0)	–	–	0,2 (-1,2 – 1,7)	0,76

^a:Dependentes de oxigênio, sendo n=5 para o grupo Fisioterapia respiratória e n=6 para o grupo Reabilitação pulmonar. Observação: análise *per protocol*.

Houve diferença significativa na qualidade de vida para a maioria dos escores no grupo FR na condição pré e pós-intervenção. No grupo FR+RP, foi observada diferença significativa para o domínio sintomas em valor absoluto, bem como a força muscular periférica para os músculos bíceps braquial e deltóide médio. Não houve diferença no número total de passos para ambos os grupos na condição pré em comparação a pós-intervenção na análise de tratar (Tabela 7).

Tabela 7 – Dados de capacidade funcional, força muscular periférica e qualidade de vida relacionada à saúde e atividade física na vida diária antes e após as intervenções em pacientes com BCQ por análise de tratar.

	FR n=32				FR+RP n=50				Diferença entre os grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Diferença média (IC 95%)	p
Capacidade funcional										
SWTI, m	404,2 ± 145,5	417,6 ± 142,6	-13,4 (-45,1 – 18,2)	0,39	423,2 ± 130,5	461,9 ± 138,3	-38,7 (-55,1 – -22,2)	< 0,001	-44,3 (-107,3 – 18,8)	0,17
SWTI, %prev	54,6 ± 20,9	56,0 ± 19,9	-1,4 (-5,3 – 2,6)	0,48	53,5 ± 15,9	58,6 ± 16,9	-5,1 (-7,4 – -2,9)	< 0,001	-2,6 (-10,8 – 5,6)	0,53
STE, m	621,1 ± 398,1	711,4 ± 516,1	-90,3 (-266,8 – 86,1)	0,30	695,6 ± 587,2	841,7 ± 663,5	-147 (-260 – -33,6)	0,012	-130,3 (-406,3 – 145,6)	0,35
STE, min	7,7 ± 5,2	8,9 ± 6,1	-1,1 (-3,3 – 1,0)	0,27	8,3 ± 6,6	10,0 ± 7,1	-1,7 (-3,0 – -0,5)	0,007	-1,1 (-4,2 – 1,9)	0,46
Força muscular periférica										
Bíceps, kg	6,4 ± 2,8	6,5 ± 3,0	-0,1 (-1,0 – 0,9)	0,87	6,9 ± 2,9	8,0 ± 4,0	-1,1 (-1,8 – 0,4)	0,004	-1,6 (-3,1 – 0,0)	0,05
Deltóide, kg	3,1 ± 1,1	3,5 ± 1,7	-0,4 (-1,0 – 1,4)	0,13	3,4 ± 1,5	4,1 ± 1,7	-0,7 (-1,0 – 0,4)	< 0,001	-0,7 (-1,4 – 0,1)	0,10
Quadríceps, kg	45,8 ± 16,0	48,9 ± 16,9	-3,1 (-8,0 – 1,9)	0,21	47,1 ± 20,2	49,8 ± 18,8	-2,7 (-7,2 – 1,8)	0,24	-0,8 (-9,2 – 7,5)	0,84
Qualidade de vida relacionada à saúde										
Sintomas	430,9 ± 108,5	364,4 ± 130,6	66,6 (19,7 – 113,4)	0,007	398,5 ± 128,8	359,9 ± 132,4	38,6 (2,5 – 74,7)	0,04	4,6 (-54,8 – 63,9)	0,88
Sintomas, %	61,5 ± 16,4	55,0 ± 19,7	10,0 (3,0 – 17,1)	0,007	59,9 ± 19,4	54,3 ± 20	5,6 (0,1 – 11,1)	0,05	0,7 (-8,3 – 9,7)	0,88
Atividade	876,9 ± 230,3	767,3 ± 301,5	109,6 (37,2 – 182,0)	0,004	775,5 ± 326,5	742,8 ± 324,0	32,7 (-11,6 – 77,0)	0,14	24,5 (-117,7 – 166,6)	0,73
Atividade, %	72,5 ± 19,1	63,5 ± 24,9	9,1 (3,1 – 15,1)	0,004	64,5 ± 26,7	61,2 ± 26,6	3,3 (-0,4 – 6,9)	0,08	2,2 (-9,5 – 13,9)	0,71
Impacto	1134,8 ± 405,8	1011,6 ± 451,5	123,0 (9,1 – 237,4)	0,04	998,6 ± 513,4	962,1 ± 502,8	36,5 (-45,9 – 118,9)	0,38	49,5 (-168,4 – 267,3)	0,65
Impacto, %	53,8 ± 19,4	47,8 ± 21,3	6,0 (0,5 – 11,5)	0,03	47,5 ± 24,1	45,4 ± 23,7	2,1 (-1,8 – 5,9)	0,29	2,3 (-8,0 – 12,6)	0,65
Escore total	2446,4 ± 625,1	2145,0 ± 767,3	301,4 (123,7 – 479,1)	0,002	2172,6 ± 876,1	2068,1 ± 850,3	104,5 (-22,7 – 231,7)	0,11	76,9 (-292,0 – 446,0)	0,68
Escore total %	60,3 ± 15,7	53,8 ± 19,3	-7,6 (3,1 – 12,0)	0,002	54,7 ± 21,8	54,5 ± 22,0	0,2 (-0,1 – 0,6)	0,17	6,9 (-2,3 – 15,8)	0,13
Atividade física na vida diária										
NTP	7047 (4.506 – 10.078)	8417 (5.084 – 11.130)	–	0,32	8631 (5.383 – 11.365)	8426 (5746 – 12.637)	–	0,73	-	0,43

Definição de abreviaturas: IC: intervalo de confiança; %: porcentagem. Observação: análise por intenção de tratar.

Os mesmos resultados foram observados para esses desfechos na análise *per protocol*, com exceção do domínio sintomas que passou a ser não significante para o grupo FR+RP (Tabela 8).

Tabela 8 – Dados de qualidade de vida relacionada à saúde e atividade física na vida diária antes e após as intervenções em pacientes com BCQ *per protocol*.

	FR n=26				FR+RP n=35				Diferença entre os grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Diferença média (IC 95%)	P
Capacidade funcional										
SWTI, m	428,6 ± 136,1	445,1 ± 128,8	-16,5 (-55,9 – 22,8)	0,40	441,5 ± 127,9	490,7 ± 133,1	-49,1 (-68,6 – -29,7)	<0,0001	-45,5 (-113,6 – 22,5)	0,19
SWTI, %prev	58,5 ± 19,6	60,2 ± 17,8	-1,7 (-6,6 – 3,2)	0,49	54,6 ± 15,0	60,9 ± 15,4	-6,3 (-8,8 – -3,8)	<0,0001	-0,7 (-9,2 – -9,4)	0,88
STE, m	680,9 ± 403,3	792,1 ± 529,3	-111,2 (-330,4 – 108,0)	0,31	711,3 ± 588,5	916,9 ± 672,2	-205,6 (-362,2 – -49,0)	0,01	-124,8 (-432,8 – -183,2)	0,42
STE, min	8,4 ± 5,3	9,9 ± 6,2	-1,5 (-4,1 – 1,2)	0,27	8,3 ± 6,8	10,8 ± 7,3	-2,5 (-4,2 – -0,8)	0,006	-0,9 (-4,4 – -2,6)	0,60
Força muscular periférica										
Bíceps, kg	6,5 ± 2,8	6,6 ± 3,0	-0,1 (-1,3 – 1,1)	0,88	7,1 ± 2,6	8,7 ± 3,5	-1,6 (-2,6 – -0,6)	0,003	-2,1 (-3,9 – -0,3)	0,02
Deltóide, kg	3,1 ± 1,1	3,6 ± 1,8	-0,5 (-1,2 – 0,2)	0,13	3,6 ± 1,6	4,6 ± 1,8	-1,0 (-1,4 – -0,6)	< 0,001	-1,0 (-1,9 – -0,0)	0,05
Quadríceps, kg	46,1 ± 15,9	50,0 ± 19,7	-3,9 (-10,1 – 2,4)	0,22	49,7 ± 21,0	52,8 ± 19,4	-3,1 (-9,5 – 3,3)	0,34	-2,8 (12,6 – 7,0)	0,57
Qualidade de vida relacionada à saúde										
Sintomas	419,8 ± 102,4	337,9 ± 117,6	81,9 (25,3 – 138,5)	0,006	385,6 ± 129,3	343,7 ± 128,3	41,9 (-4,7 – 88,5)	0,08	-5,8 (-69,9 – 58,4)	0,86
Sintomas, %	63,4 ± 15,5	51,0 ± 17,8	12,4 (3,8 – 20,9)	0,006	57,9 ± 19,4	51,9 ± 19,4	6,0 (-1,1 – 13,1)	0,10	-0,9 (-10,6 – 8,8)	0,86
Atividade	828,5 ± 216,8	693,7 ± 277,3	134,9 (47,8 – 221,9)	0,004	724,5 ± 350,7	682,4 ± 345,2	42,1 (-21,2 – 105,4)	0,19	11,3 (-153,6 – 176,2)	0,89
Atividade, %	68,5 ± 17,9	57,4 ± 22,9	11,2 (3,5 – 3,9)	0,004	60,4 ± 28,6	56,1 ± 28,3	4,3 (-0,9 – 9,5)	0,11	1,2 (-12,3 – 14,8)	0,86
Impacto	1096,4 ± 427,4	944,7 ± 463,2	151,7 (67,9 – 11,8)	0,04	932,4 ± 561,5	875,1 ± 540,8	57,2 (-61,3 – 175,7)	0,33	69,6 (-194,3 – 333,5)	0,60
Impacto, %	52,0 ± 20,5	44,6 ± 21,9	7,4 (3,3 – 0,6)	0,03	44,4 ± 26,3	41,3 ± 25,5	3,1 (-2,4 – 8,6)	0,26	3,3 (-9,2 – 15,7)	0,41
Escore total	2349,3 ± 630,5	1978,4 ± 735,8	371,0 (102,7 – 159,4)	0,001	2042,4 ± 965,0	1906,2 ± 925,5	136,6 (-44,8 – 316,5)	0,13	72,6 (-367,8 – 513,0)	0,74
Escore total %	58,03 ± 14,8	49,6 ± 18,4	-9,3 (4,0 – 14,6)	0,001	51,5 ± 24,0	50,8 ± 23,8	0,7 (-0,2 – 1,5)	0,24	7,7 (5,1 – -2,6)	0,14
Atividade física na vida diária										
NTP	7.800 (4.711 – 10.566)	8733 (5859 – 11.559)	-	<0001	8863 (6.317 – 11.979)	9764 (6.641 – 12.915)	-	0,98	-	0,73

Definição das abreviaturas: IC: intervalo de confiança; %: porcentagem. Observação: análise *per protocol*.

Em relação aos mediadores pró e anti-inflamatórios e oxidantes modularem a resposta às intervenções estudadas, no grupo FR+RP observamos que houve tendência à correlação entre os elevados valores basais do TNF- α e o menor ganho no SWTI ($r = -0,33$; $p = 0,097$). Nesse mesmo grupo, quanto mais elevados os níveis de IL-10 antes da intervenção, maior foi o ganho no SWTI ($r = 0,5$; $p = 0,03$). A variável desfecho (tempo) do SWTE se correlacionou com as carbonilas ($r = 0,41$; $p = 0,04$), ânion superóxido ($r = 0,42$; $p = 0,03$) e negativamente com o nitrito ($r = -0,45$; $p = 0,02$).

3.2.5 – Discussão – ESTUDO II

Os nossos resultados demonstram que o grupo FR+RP apresentou melhora na capacidade funcional, carga no TECP, no escore sintoma da QVRS e na FMP, embora não tenhamos observado mudanças no nível de atividade física. Adicionalmente, correlações entre os níveis de inflamatórios (TNF- α , IL-10) com a magnitude da diferença da distância percorrida no SWTI foram observadas nesta população. Além disso, o estresse oxidativo (carbonilas, ânion superóxido e nitrito) se correlacionou com a variável tempo do SWTE. O grupo FR apresentou melhora em todos os domínios da QVRS, porém não foram observadas mudanças na capacidade funcional e aeróbia.

As estratégias de RP para pacientes com bronquiectasia são semelhantes às aquelas recomendadas para pacientes com outras doenças pulmonares crônicas como a DPOC e fibrose cística⁽⁹¹⁾. Até o momento, apenas dois ensaios clínicos randomizados controlados foram publicados comparando os efeitos da FR associada à RP com a FR^(77, 84) em pacientes

com BCQ. Como esperado, os autores observaram melhora significativa na distância percorrida no SWTI e SWTE, além da qualidade de vida avaliada pelo SGRQ no grupo FR+RP em comparação ao grupo FR.

Em nosso estudo, embora não tenhamos encontrado diferença entre os grupos na melhora da capacidade funcional (SWTI e SWTE), o grupo FR+RP foi o único a demonstrar melhora nesse desfecho, sendo, em média, 46 metros na distância percorrida. A magnitude de aumento do SWTI é menor do que a encontrada em estudos prévios, de 56,7⁽⁷⁷⁾ a 124,5 metros^(6, 84). No entanto, a melhora obtida em nosso estudo é superior à diferença mínima clinicamente importante (DMCI) recentemente estabelecida para esta população (45 metros)⁽⁹⁹⁾. Como esperado, o grupo que realizou a FR isolada não apresentou aumento na capacidade funcional.

Não observamos melhora da capacidade aeróbia (VO_2) máxima no grupo FR+RP, embora esses pacientes tenham tolerado cargas mais elevadas. É possível que o VO_2 pico no período pré-intervenção era representativo do VO_2 máximo, pois a despeito do aumento da carga, valores similares de VO_2 foram observados no período pós-intervenção. Esse achado é similar ao encontrado em outros estudos^(163, 164) que avaliaram a capacidade aeróbia de pacientes com DPOC. Embora os valores de VO_2 não tenham se modificado nestes estudos, aumento da tolerância ao exercício, representado pelo aumento na distância percorrida no TC6, foi observado. O mesmo foi observado em nosso estudo, porém pela melhora do desempenho SWTI e SWTE.

Em pacientes com DPOC, o teste submáximo em cicloergômetro foi mais sensível que o TC6 para detectar melhora após programa de RP⁽¹⁶⁵⁾. Em

nosso estudo, observamos uma diferença na condição pré e pós-intervenção no grupo FR+RP, em média, de 3,3 minutos para a análise *per protocol* e 2,3 minutos para a análise por intenção de tratar. Não há estudo de DMCI para este desfecho em pacientes com BCQ, mas com base em estudo com DPOC que definiu que uma melhora de 100 a 200 segundos parece ser clinicamente significativa⁽¹⁶⁵⁾, podemos inferir que o aumento de 138 a 198 segundos (melhora observada na análise *per protocol* e por intenção de tratar, respectivamente) possa ser clinicamente importante para esta população. No entanto, futuros estudos devem ser delineados para estabelecer a DMCI para o teste submáximo em cicloergômetro em pacientes com BCQ.

Em relação à força muscular periférica, os nossos resultados demonstraram que os pacientes que experimentaram a FR+RP apresentaram aumento significativo da força muscular de bíceps braquial e deltóide médio, sem diferença para o quadríceps. Contudo, estudos prévios têm demonstrado que os pacientes com BCQ apresentam limitação muscular, o que parece ter um impacto importante na redução da capacidade aeróbia⁽¹⁶⁶⁾. Neste contexto, as alterações musculares periféricas levam ao aumento da susceptibilidade à fadiga contrátil, além de apresentar menor capacidade oxidativa, atrofia e fraqueza muscular culminando em redução da força muscular. Contudo, esse fato não é inédito entre as doenças pulmonares crônicas, estudos prévios observaram esse mesmo achado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁽¹⁶⁷⁾, fibrose cística⁽¹⁶⁸⁾ e BCQ. Ozalp et al observaram que os pacientes adultos com BCQ apresentam redução da força muscular de quadríceps femoral quando comparado ao grupo controle⁽⁷⁹⁾. Este mesmo achado foi observado por Elkin et al em um grupo de pacientes adultos

com fibrose cística⁽¹⁶⁹⁾. Não observamos melhora significativa na força muscular do quadríceps femoral no grupo FR+RP. É interessante notar que, a nossa amostra apresenta o número total de passos superior ao encontrado em outras doenças pulmonares, tais como a DPOC⁽¹⁷⁰⁾. Cabe salientar, que os nossos pacientes são jovens e apresentam vida profissional ativa o que pode contribuir para a manutenção da atividade da vida diária.

Considerando os poucos estudos publicados até o presente momento, o impacto do treinamento físico na QVRS, em pacientes com BCQ, ainda é controverso. Em nosso estudo, não observamos melhora da qualidade de vida avaliada pelo SGRQ nos pacientes submetidos à RP. Esse achado contrasta com o estudo de Newall que observou a melhora QVRS em 11 pacientes com BCQ (63 anos, VEF₁: 1,44 ± 0,77 L) que realizaram o treinamento muscular inspiratório associado à RP. No estudo de Lee et al⁽⁸⁴⁾, o treinamento físico não apresentou impacto na qualidade de vida nos domínios tosse e humor nos pacientes que realizaram RP. No estudo de Ong et al⁽⁷⁴⁾, embora retrospectivo, os bronquiectásicos (67 ± 10 anos; VEF₁: 63 ± 24 % previsto) submetidos à RP apresentaram melhora na qualidade de vida, representada por escore superior a 14 pontos no *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ). Em nosso estudo, o grupo FR melhorou a qualidade de vida em todos os domínios do SGRQ. Esse achado pode ter ocorrido porque os pacientes deste grupo (FR) vinham ao nosso ambulatório para receberem o atendimento fisioterapêutico semanalmente, diferentemente do estudo de Lee et al⁽⁸⁴⁾ no qual a realização da fisioterapia era verificada via contato telefônico, o que não pode assegurar que o paciente, de fato, executava as manobras de higiene brônquica propostas naquele estudo. Adicionalmente, o fato do paciente se deslocar duas

vezes por semana até o nosso ambulatório de reabilitação pode, de certa forma, ter preservado a condição basal de tolerância ao exercício, força muscular periférica e atividade física na vida diária.

Encontramos correlação negativa com os níveis basais de TNF- α e correlação positiva com IL-10. Isso equivale dizer que quanto maior o nível de citocina pró-inflamatória (TNF- α) e menor o nível de citocina anti-inflamatória (IL-10) menor será a distância percorrida. Esta última tem sido associada com os marcadores de estresse oxidativo como as carbonilas, ânion superóxido e nitrito, levando-nos a inferir que quanto maior o nível de estresse oxidativo pior será a capacidade funcional.

Adicionalmente, estudos anteriores demonstraram que os pacientes com BCQ, apresentam altas concentrações das citocinas pró-inflamatórias IL-8 e TNF- α tanto em escarro quanto no LBA. Esta última, em valores elevados, pode inibir a síntese proteica e contribuir para a produção de novas citocinas inflamatórias⁽¹⁷¹⁾. Esta citocina diminui as concentrações intramusculares do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) e há correlação positiva entre a redução do IGF-I e a deficiência de síntese de proteínas musculares⁽¹⁷²⁾. Uma explicação plausível a este achado é que o TNF- α liga-se rapidamente aos mioblastos, interferindo na ação das quinases, componentes responsáveis por estimular a síntese proteica. Resumidamente, a quinase é estimulada pelo IGF-I e a insulina para a ativação da fosforilação da proteína ribossomal⁽¹⁷³⁾, e consequentemente a cinase fosforila o fator de iniciação eucariótico (proteína de ligação), estimulando assim, a síntese de proteínas⁽¹⁷⁴⁾. O TNF- α , além das IL-1 e a IL-6 contra-regulam a síntese do fator de

crescimento semelhante à insulina (IGF-1), responsável por mediar a ação anabólica do hormônio do crescimento⁽¹⁷⁵⁾.

Em relação ao número de passos, não observamos diferença significativa na condição pré em comparação a pós-intervenção, tanto para FR quanto FR+RP. Uma justificativa plausível reside no tempo de reabilitação empregada nestes pacientes, pois, segundo o consenso de RP ⁽⁹²⁾, valores elevados e significativos de número de passos são visualizados apenas seis meses após o treinamento físico regular. Entretanto, assumimos o tempo de oito semanas com base em estudo prévio⁽⁸⁴⁾ porque nossos pacientes são relativamente jovens, em fase laboral ativa, o que não comprometeria sua aderência ao programa de RP. No entanto, esse tempo pode não ter sido o suficiente para promover uma mudança de hábito para uma vida mais fisicamente ativa no dia-a-dia.

Limitação do estudo

Assumimos limitações em nosso estudo. Primeiramente no quesito tempo de reabilitação com duração de oito semanas, embora seja comumente utilizado em estudos prévios é inferior ao preconizado pelo consenso de RP. Outro ponto a ser considerado, refere-se a avaliação do número de passos, que em nosso estudo utilizamos o pedômetro, entretanto, os acelerômetros têm demonstrado ser mais sensíveis na mensuração da atividade física na vida diária. Não classificamos os doentes quanto à carga antibiótica, o que poderia reduzir a carga inflamatória e de estresse oxidativo.

3.2.6 – Conclusão – ESTUDO II

Embora ocorreu aumento da tolerância ao exercício apenas no grupo FR+RP, ambos os grupos demonstraram melhora da QVRS. Mesmo que não tenha ocorrido diferença entre ambas as intervenções, é preferível associar à FR a RP, pois esta última promoveu benefícios significativos na capacidade física e força muscular periférica.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bronquiectasia (BCQ) é uma doença pulmonar inflamatória crônica, de caráter irreversível e progressivo de etiologia multifatorial. A patogênese da BCQ não é bem estabelecida, contudo, acredita-se que a interação de infecção, inflamação e ações enzimáticas tem um papel importante na fisiopatologia desta doença⁽³⁸⁾.

Embora os mecanismos fisiopatológicos da bronquiectasia (BCQ) não estejam bem estabelecidos⁽³⁹⁾, estudos prévios observaram que níveis elevados de marcadores inflamatórios estão presentes nos bronquiectásicos em comparação ao grupo controle⁽⁴⁶⁾. Sistemicamente, os mediadores inflamatórios também se encontram elevados, mesmo na fase estável da doença, e correlacionam-se com a extensão da doença e pior função pulmonar^(47, 106). Adicionalmente, o nosso estudo é o pioneiro ao demonstrar associação das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-6) com a capacidade aeróbia. Levando-nos a inferir que quanto maior for o nível inflamatório menor será a capacidade aeróbia destes doentes. No entanto, não encontramos correlações entre as demais citocinas e a capacidade de exercício.

A reabilitação pulmonar é uma intervenção não farmacológica comumente utilizada nos pacientes com DPOC e recentemente, com pacientes com BCQ. Considerando que, apenas três ECR foram publicados, segundo os autores, elevados níveis de capacidade funcional. Entretanto, ao compararmos os grupos fisioterapia respiratória vs fisioterapia respiratória associada a reabilitação pulmonar não observamos diferenças estatisticamente significantes

em relação à capacidade de exercício, função muscular periférica, qualidade de vida e atividade física na vida diária de pacientes com BCQ.

Fomos os primeiros a observar que há relação dos mediadores pró e anti-inflamatórios e oxidantes modularem a resposta às intervenções estudadas, no grupo FR+RP. Portanto, é possível que esses mediadores também sejam responsáveis por modular a resposta após intervenções.

5- REFERÊNCIAS

1. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002;346(18):1383-93.
2. Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. Thorac Surg Clin 2010;20(1):85-102.
3. Cole PJ. A new look at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: A “vicious circle” hypothesis and its logical therapeutic connotations. In Strategies for the management of chronic bronchial sepsis. Medicine Publishing Foundation Oxford 1984:1-20.
4. Drain M, Elborn J. 4 Assessment and investigation of adults with bronchiectasis. Eur Respir Mon 2011;52:32.
5. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4 - Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Thorax 2008;63(3):269–76.
6. Newall C, Stockley RA, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. Thorax 2005;60:943-8.
7. Barber CM, Curran AD, Fishwick D. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. Thorax 2003;58(7):645-6.
8. Zariwala MA, Knowles MR, Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function. Annu Rev Physiol 2007;69:423-50.

9. Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J* 2010;86(1018):493-501.
10. Weissberg D, Schwartz I. Foreign bodies in the tracheobronchial tree. *Chest* 1987;91(5):730-3.
11. Limper AH, Prakash UB. Tracheobronchial foreign bodies in adults. *Ann Intern Med* 1990;112(8):604-9.
12. Bosken CH, Myers JL, Greenberger P , Katzenstein AL. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergilosis. *Am J Surg Pathol* 1988;12:216-22.
13. Kwon KY, Myers JL, Swensen SJ, Colby TV. Middle lobe syndrome: a clinic pathological study in 21 patients. *Hum Pathol* 1995;26(3):302-7.
14. Whitweel F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax* 1952;7(3):213-39.
15. Olgivie AG. The natural history of bronchiectasis. A clinical, roentgenologic and pathologic study. *Arch Intern Med* 1941;68(3):395-465.
16. Perry KMA, King DS. Bronchiectasis: A study of prognosis based on a follow-up of 400 cases. *Am Rev Tuberc* 1940;21(1):13-4.

17. Watts WJ, Watts MB, Dai W, Cassidy JT, Grum CM, Weg JG. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinaemia. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(4):699-703.
18. de Gracia J, Rodrigo MJ, Morrell F, Vendrel M, Miravittles M, Cruz MJ, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):650-5.
19. Butland RJ, Cole PJ, Citron KM, Turner-Waarwit M. Chronic bronchial suppuration and inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1981;50(197):63-75.
20. Strimlan CV, Rosenow E, Diverite MB. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976;70(3):354-61.
21. Goddard M. Histopathology of bronchiectasis. *Eur Respir Mon* 2011;52:22-31.
22. Wang Z. Bronchiectasis: still a problem. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(1):157-72.
23. Athanazio RA, Rached SZ, Rohde C, Pinto RC, Fernandes FLA, 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.

24. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89(3):209-14.
25. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax* 2005;60(3):239-43.
26. Evans DJ, Bara AI, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD001392.
27. Weycker D, Edelsberg JMD, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005;12(4):205-9.
28. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004;59(4):324-7.
29. Chang AB, Bell SC, Byrnes CA, Grimwood K, Holmes PW, King PT, et al. . Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2010;193(6):356-65.
30. AL-Shirawi N, A-Jahdali HH, Shimemeri AA. Pathogenesis, etiology and treatment of bronchiectasis. *Ann Thorac Med* 2006;1(1):41-51.

31. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:411-9.
32. Lambrecht BN, Neyt K, GeurtsvanKessel CH. Pulmonary defence mechanisms and inflammatory pathways in bronchiectasis. *Eur Respir Mon* 2011;52:11.
33. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997;9(1):4-9.
34. Diamond G, Legarda D, Ryan LK. The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunol Rev* 2000;173:27-38.
35. Holgate ST, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D. Bronchial epithelium as a key regulator of airway allergen sensitization and remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:S113-S7.
36. Bals R, Hiemstra PS. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 2004;23(2):327-33.
37. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;147:6-15.
38. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008;31(2):396-406.

39. Masekela R. The immunology of bronchiectasis – complex machinery unravelled. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2013;26(2):53.
40. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999;13(2):361-4.
41. Guran T, Ersu R, Karadag B, Karakoc F, Demirel GY, Hekim N, et al. Withdrawal of inhaled steroids in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(6):603-11.
42. Schleimer RP, Benenati SV, Friedman B, Bochner BS. Do cytokines play a role in leukocyte recruitment and activation in the lungs? *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:1169-74.
43. Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW, Lode H, Cole PJ. Cells and cytokines in chronic bronchial infection. *Ann N Y Acad Sci* 1994;725:331-45.
44. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol* 2013;55(1):27-34.
45. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci* 1997;2:d12-d26.
46. Bergin DA, Hurley K, Mehta A, Cox S, Ryan D, O'Neill SJ, Reeves EP, McElvaney NG. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Inflamm Res* 2013;6:1-11.

47. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Wilson R. Systemic marker of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998;12:820–4.
48. Angrill J, Augusti C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonisation in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1628–32.
49. Palop-Cervera M, de Diego DA, Martínez-Moragón E, Cortijo J, Fullana J, León M. Inflammation markers in the exhaled air of patients with bronchiectasis unassociated with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2009;45(12):597-602.
50. Hsieh MH, Chou PC, Chou CL, Ho SC, Joa WC, Chen LF, et al. Matrix Metalloproteinase-1 Polymorphism (-1607G) and Disease Severity in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Taiwan. *PLoS One* 2013;8(6).
51. Wong C, Jones S. Oxidative stress and macrolides in bronchiectasis--exhaling few clues. *Respirology* 2013;18(7):1037-8.
52. Gea J, Augusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* 2013;114(9):1222-34.
53. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):991-4.

54. Shoemark A, Wilson R. Bronchial and peripheral airway nitric oxide in primary ciliary dyskinesia and bronchiectasis. *Respir Med* 2009;103(5):700-6.
55. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr* 2013;32(1):112-7.
56. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998;53(10):867-70.
57. Tonnel AB, Wallaer B. Oxidants and bronchial inflammatory processes. *Eur Respir J* 1990;3(9):987-8.
58. von Asmuth EJ, Buurman W. Endothelial cell associated platelet-activating factor (PAF), a costimulatory intermediate in TNF-alpha-induced H₂O₂ release by adherent neutrophil leukocytes. *J Immunol* 1995;154(3):1383-90.
59. Parlop-Cervera M, de Diego DA, Martínez-Moragón E, Cortijo J, Fullana J, León M. Inflammatory markers in the exhaled air of patients with bronchiectasis unassociated with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2009;45(12):597-602.
60. Palange P. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29(1):185-209.

61. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. J Pneumol 2002;28(3):S166-206.
62. Kolouris NG, Retsou E, 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.
63. de Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanazio RA, Lanza FC, Sampaio LMM, Carvalho CRF, Cukier A, Stelmach R, Dal Corso S 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.
64. Vallilo CC, Terra RM, de Albuquerque AL, Suesada MM, Mariani AW, Salge JM. Lung resection improves the quality of life of patients with symptomatic bronchiectasis. Ann Thorac Surg. 2014;98(3):1034-41.
65. de Camargo AA. Capacidade física, função muscular e atividade de vida diária em pacientes com bronquiectasia. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Ciências da Reabilitação]. 2012.
66. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. Chest 2011;119(1):256-70.

67. Wilson CB, Jones P, O'leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's respiratory questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:536-41.
68. 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.
69. Maa SH, Tsou TS, Wang KY, Wang CH, Lin HC, Huang YH. Self-administered acupressure reduces the symptoms that limit daily activities in bronchiectasis patients: pilot study findings. *J Clin Nurs* 2007;16(4):794-804.
70. Lee AL, Button BM, Ellis S, Stirling R, Wilson JW, Holland AE, Denehy L. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med* 2009;103(5):780-5.
71. Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2009;33(2):312-8.
72. Jenkins S, Cecins NM. Six-minute walk test in pulmonary rehabilitation: Do all patients need a practice test? *Respirology* 2010;15(8):1192-6.
73. Liaw MY, Wang YH, Tsai YC, Huang KT, Chang PW, Chen YC, et al. Inspiratory muscle training in bronchiectasis patients: a prospective randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2011;25(6):524-36.

74. Ong HK, Lee AL, Hill CJ, Holland AE, Denehy L. Effects of pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: A retrospective study. *Chron Respir Dis* 2011;8(1):21-30.
75. Gale NS, Bolton CE, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ. Systemic comorbidities in Bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2012;9(4):231-8.
76. Jacques PS, Gazzana MB, Palombini DV, Barreto SSM, Dalcin PTR. Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos não se relaciona com qualidade de vida em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas. *J Bras Pneumol* 2012;38(3):346-55.
77. Mandal P, Sidhu MK, Kope L, Pollock W, Stevenson LM, Pentland JL, et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir Med* 2012;106(12):1647-54.
78. Santamato A, Ranieri M, Panza F, Frisardi V, Marvulli R, Filoni S, et al. Pulmonary rehabilitation for patients with bronchiectasis: case reports. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012;48(2):293-8.
79. Ozalp O I-ID, Calik E, Vardar-Yagli N, Saglam M, Savci S, Arikan H, Bosnak-Guclu M, Coplu L. Extrapulmonary features of bronchiectasis: muscle function, exercise capacity, fatigue, and health status. *Multidiscip Respir Med* 2012;7(1):3.

80. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;18(380(9842)):660-7.
81. Camargo AA, Lanza FC, Tupinambá T, Corso SD. Reproducibility of step tests in patients with bronchiectasis. *Braz J Phys Ther* 2013;17(3):255-62.
82. Mandal P, Sidhu MK, Donaldson LS, Chalmers JD, Smith MP, Turnbull K, et al. Eight-weekly intravenous antibiotics is beneficial in severe bronchiectasis. *Q J Med* 2013;106(1):27-33.
83. 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. *JAMA* 2013;309(12):1260-7.
84. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis – a randomized controlled trial. *Respir Res* 2014:15-44.
85. 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.

86. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999;14(2):270-4.
87. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):647-56.
88. Lee AL, Burge A, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(5):1-37.
89. Main E, Grillo L, Rand S. Airway clearance strategies in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36(2):251-66.
90. Bolton CE, Blakey JD, Morgan MD; BTS Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group for the Standards of Care Committee for the BTS. BTS Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group for the Standards of Care Committee for the BTS. The British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: your opinion is noted *Thorax* 2014;69(4):388-9.
91. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(8):e13-e64.

92. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation - Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
93. Bradley JMF, Greenstone M. Physical training for bronchiectasis (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Database Syst Rev* 2002(2).
94. Foster S, Thomas HM. Pulmonary rehabilitation in lung disease other than chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(3):601-4.
95. Newall C, Henson M, McConnell AK, Stockley RA, Hill SL. The effects of pulmonary rehabilitation (PR) in patients with bronchiectasis (BE). *Eur Respir Soc*. 2000;16:330.
96. Newall C, Henson M, McConnell AK, Stockley RA, Hill SL. The effect of inspiratory muscle training (IMT) on pulmonary function, exercise tolerance, and quality of life in patients with bronchiectasis (BE). *Eur Respir Soc* 2000;16:36.
97. van Zeller M, Mota PC, Amorim A, Viana P, Martins P, Gaspar L, et al. Pulmonary rehabilitation in patients with bronchiectasis: pulmonary function, arterial blood gases, and the 6-minute walk test. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012;32(5):278-83.

98. Zanini A, Aiello M, Adamo D, Cherubino F, Zampogna E, Sotgiu G, et al. Effects of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Retrospective Analysis of Clinical and Functional Predictors of Efficacy. *Respiration* 2015;89(6):525-33.
99. 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. *Respir Med* 2014;108(9):1303-9.
100. Akimoto T, Kumai Y, Akama T, Hayashi E, Murakami H, Soma R, et al. Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. *Brit J Sports Med* 2003;37:76-9.
101. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella S. The immune response to exercise. *Semin Hematol* 1994;31(2):166-79.
102. Pedersen BK, Tvede N, Christensen LD, Klarlund K, Kragbak S, Halkjær-Kristensen J. Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int J Sports Med* 1989 10(2):129-31.
103. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(2):140-6.
104. Burtin C, Hebestreit H. Rehabilitation in Patients with Chronic Respiratory Disease Other than Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Exercise and

Physical Activity Interventions in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiraton* 2015;89(3):181-9.

105. Borel B, Provencher S, Saey D, Maltais F. Responsiveness of Various Exercise-Testing Protocols to Therapeutic Interventions in COPD. *Pulm Med* 2013;20131-11.

106. Martinez-Garcia MA, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Carratalá A, Yago M, et al. Association Between Bronchiectasis, Systemic Inflammation, and Tumor Necrosis Factor α . *Arch Bronconeumol* 2008;44(1):8-14.

107. Schaaf B, Wieghorst A, Aries SP, Dalhoff K, Braun J. Neutrophilic inflammation and activation in bronchiectasis: comparison with pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2000;67:52-9.

108. Gaga M, Bentley AM, Humbertetal M. Increases in CD4T⁺ lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998;53(8):685-91.

109. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998;53(10):867-70.

110. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.

111. Pereira CA. Espirometria. Diretrizes para testes de função pulmonar. J Bras Pneumol 2002;28:S1-82.
112. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization 1995(Technical Report Series, 854).
113. 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.
114. 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.
115. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982;14(5):377-81.
116. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. Eur Respir J 1999;14(6):1304-13.
117. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 1951;193(1):265-75.

118. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994;233:357-63.
119. McCord JM, Fridovich I. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969;244(22):6049-55.
120. Boveris A, Chance B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J* 1973;134(3):707-16.
121. Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods* 1980;38(1-2):161-70.
122. Granger DL, Anstey N, Miller WC, Weinberg JB. Measuring nitric oxide production in human clinical studies. *Methods Enzymol* 1999;301:49-61.
123. Lissi E, Salim-Hanna M, Pascual C, del Castilho MD. Evaluation of total antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity from luminol-enhanced chemiluminescence measurements. *Free Radic Biol Med* 1995;18(2):153-8.
124. Hart TL, Swartz AM, Cashin SE, Strath SJ. How many days of monitoring predict physical activity and sedentary behaviour in older adults? *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:10-1186.

125. Tudor-Locke C, Bassett DR Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med* 2004;34:1-8.
126. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93(3):580-6.
127. Katz MH. Multivariable Analysis: A primer for readers of medical research. *Annals of Internal Medicine* 2003;138(8):644-50.
128. Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM, Haas FJ. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99(1):84-90.
129. Girdhar A, Kumar V, Singh A, Menon B, Vijayan VK. Systemic inflammation and its response to treatment in patients with asthma. *Respir Care* 2011;56(6):800-5.
130. Ayhan G, Tas D, Yilmaz I, Okutan O, Demirer E, Ayten O, et al. Relation between inflammatory cytokine levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid and gene polymorphism in young adult patients with bronchiectasis. *J Thorac Dis* 2014;6(6):684-93.
131. Ergan Arsava B, Cöplü L. Does airway colonization cause systemic inflammation in bronchiectasis? *Tuberk Toraks* 2011;59(4):340-7.

132. Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C. Patterns of cytokines expression in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1342-9.
133. Igonin AA, Amstrong VW, Shipkova M, Lazareva NB, Kukes VG, Oellerich M. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clin Biochem* 2004;37:204-9.
134. Norman D, Elborn JS, Cordon SM, Rayner RJ, Wiseman MS, Hiller EJ, et al. Plasma tumour necrosis factor alpha in cystic fibrosis. *Thorax* 1991;46(2):91-5.
135. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):542-8.
136. Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, Lachanis S, Panagou P, Siafakas NM. Exhaled H₂O₂ in steady-state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. *Chest* 2002;121(1):81-7.
137. Habesoglu MA, Ugurlu AO, Eyuboglu FO. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med* 2011;6(3):131-6.

138. de Martino M, Galli L, Chiarelli F, Verrotti A, Rossi ME, Bindi G, et al. Interleukin-6 release by cultured peripheral blood mononuclear cells inversely correlates with height velocity, bone age, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in children with perinatal HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2000;94(3):212-8.
139. Harris TB, Ferruci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106(5):506-12.
140. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005;128(4):1995-2004.
141. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84(2):210-5.
142. Deskur E, Przywarska I, Dylewicz P, Szcześniak L, Rychlewski T, Wilk M, et al. Exercise-induced increase in hydrogen peroxide plasma levels is diminished by endurance training after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1998;67(3):219-24.
143. Giuliani A, Cestaro B. Exercise, free radical generation and vitamins. *Eur J Cancer Prev* 1997;6(1):S55-67.

144. Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, Burr ML, Campbell IA. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001;56(10):779-84.

145. Güell R, Casan P, Belda J, Sangenis M, Morante F, Guyatt GH, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest* 2000;117(4):976-83.

146. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010;152(11):726-32.

147. Souza TC, Jardim JR, Jones P. Validação do questionário do hospital Saint George na doença respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol* 2000;26(3):119-28.

148. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983;55(5):1558-64.

149. Casaburi R, Cotes JE, Donner CF, Estenne M, Folgering H, Higenbottam TW, et al. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997;10(11):2662-89.

150. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, 3rd ed Baltimore. 3rd ed Baltimore (MD) 1999;c1999:572.
151. Revall SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(3):213-22.
152. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994;7(11):2016-20.
153. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
154. Kodric M, Garuti G, Colombari M, Russi B, Porta RD, Lusuadi M, et al. The effectiveness of a bronchial drainage technique (ELTGOL) in COPD exacerbations. *Respirology* 2009;14(3):424-8.
155. Chevaillier JC. Autogenic drainage. (Ed) ILD, editor. Horizons: Chichester; 1984:235.
156. Freitag L, Long WM, Kim CS, Wanner A. Removal of excessive bronchial secretions by asymmetric high-frequency oscillations. *J Appl Physiol* 1989;67(2):614-9.

157. Ramos EMC, Ramos D. Técnicas de remoção de secreção brônquica – Manobras de higiene brônquica. In: Bases da fisioterapia respiratória: terapia intensiva e reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2008.
158. Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996;109(5):1169-75.
159. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med* 1988;5(5):303-11.
160. Australian Lung Foundation and Australian Physiotherapy Association. In Pulmonary rehabilitation toolkit. 2009.
161. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):669-74.
162. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe C, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and skeletal muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19(6):1072-8.
163. Neder JA, Nery LE, Cendon Filha SP, Ferreira IM, Jardim JR. Reabilitação pulmonar: fatores relacionados ao ganho aeróbio de pacientes com DPOC. *J Pneumol* 1997;23(3):115-23.

164. Miyahara N, Eda R, Takeyama H, Kunichika N, Moriyama M, Aoe K, et al. Effects of short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Med Okayama* 2000;54(4):179-84.
165. Laviolette L, Bourbeau J, Bernard SL, Pepin V, Breton M-J, Baltzan M, et al. Assessing the impact of pulmonary rehabilitation on functional status in COPD. *Thorax* 2008;63:115-21.
166. Richardson RS, Sheldon J, Poole DC, Hopkins SR, Ries AL, Wagner PD. Evidence of skeletal muscle metabolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:881-5.
167. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. *Chest* 1996;110(5):1255-63.
168. Troosters T, Langer D, Vrijssen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;33:99-106.
169. Elkin SL, Williams L, Moore M, Hodson ME, Rutherford OM. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)* 2000;99:309-14.

170. Moy ML, Janney AW, Nguyen HQ, Matthess KR, Cohen M, Garshick E, et al. Use of pedometer and Internet-mediated walking program in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 2010;47(5):485-96.
171. Ertel W, Morrison MH, Wang P, Ba ZF, Zheng F, Ayala A, et al. The complex pattern of cytokines and sepsis: association between prostaglandins, cachectic and interleukins. *Ann Surg* 1991;214(2):141-8.
172. Lang CH, Fan J, Cooney R, Vary TC. IL-1 receptor antagonist attenuates sepsis-induced alterations in the IGF system and protein synthesis. *Am J Physiol* 1996;270(3):430-7.
173. Ferrari S, Thomas G. S6 Phosphorylation and the p70s6k/p85s6k. *Cris Rev Biochem Mol Biol* 1994;29:385-413.
174. Mendez R, Myers MG, White MF, Rhoads RE. Stimulation of protein synthesis, eukaryotic translation initiation factor 4E phosphorylation, and PHAS-I phosphorylation by insulin requires insulin receptor substrate 1 and phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Biol* 1996;2857-64.
175. Frost RA, Lang CH, Gelato MC. Transient exposure of human myoblasts to tumor necrosis factor- α inhibits serum and insulin-like growth factor-I stimulated protein synthesis. *Endocrinology* 1997;138(10):4153-9.

6- ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do Participante:

Endereço:

Tel.:	Cidade:	Estado:
CEP:	E-mail:	

As Informações contidas neste prontuário serão fornecidas pelo aluno Anderson Alves de Camargo e Prof^a Dr^a Simone Dal Corso, objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1.Título do Trabalho Experimental: “Efeitos da reabilitação pulmonar associada à fisioterapia respiratória vs fisioterapia respiratória na capacidade física, força muscular periférica e qualidade de vida em pacientes com bronquiectasia: ensaio clínico randomizado e controlado”

2.Objetivo: Comparar os efeitos da fisioterapia respiratória associada a reabilitação pulmonar vs a fisioterapia respiratória em relação a capacidade física, função muscular periférica e verificar a relação do estado inflamatório com a função pulmonar e capacidade física e após o programa de reabilitação.

3.Justificativa: A importância em comparar o cansaço muscular dos braços e das pernas ajudará a entender a falta de ar que você sente ao andar, subir escadas e realizar atividades com os braços. Além disso, com este poderemos

entender os motivos que levam você a melhorar estas dificuldades após sua participação no programa de reabilitação.

4. Procedimentos da Fase Experimental: As avaliações serão realizadas em 4 dias consecutivos. No primeiro dia, você responderá um questionário sobre a sua dificuldade respiratória, fará a prova do sopro (espirometria) que avalia a função do pulmão e realizará o teste ergoespirométrico na bicicleta (teste, no qual a pessoa irá pedalar na bicicleta com uma velocidade constante) ideal para avaliação da sua capacidade física cardiovascular e respiratória. No segundo dia, será mensurado a força do músculo da perna (quadríceps) e do braço (bíceps) por meio de uma repetição máxima (1-RM). No terceiro dia você realizará uma caminhada controlada por tempo e velocidade (Shuttle teste) em um corredor plano de 10 metros. E em outra visita, realizaremos uma coleta de 5ml de sangue para avaliar o nível de inflamação da bronquiectasia em seu corpo. Após a realização das avaliações, você será convidado a participar do grupo de tratamento. Podendo ser o grupo de fisioterapia respiratória (manobras de higiene brônquica) ou fisioterapia respiratória com reabilitação pulmonar (treinamento físico). Todos os tratamentos serão realizados durante 2 meses por duas vezes por semana no mesmo local de avaliação.

5.Desconforto ou Riscos Esperados: Você poderá sentir intensa falta de ar e importante cansaço durante a avaliação da força e resistência do braço e perna. Mas você pode interromper o teste caso sinta desconforto intolerável. Pode ocorrer queda do oxigênio durante os testes, mas caso isso aconteça será administrado oxigênio.

6.Informações: O voluntário tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos,

riscos benefícios e outros assuntos relacionados com pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

7. Métodos Alternativos Existentes: nada a declarar.

8. Retirada do Consentimento: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

9. Aspecto Legal: Os aspectos legais estão elaborados de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução n.º196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde – Brasília – DF.

10. Garantia do Sigilo: Os pesquisadores asseguram a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: Você será ressarcido de despesas com eventuais deslocamentos.

12. Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida no Laboratório de Fisiologia Clínica do Esforço, Universidade Nove de Julho – UNINOVE, localizada à Rua Vergueiro, 235/249 2º Subsolo – Liberdade – São Paulo - SP CEP: 01504-001, São Paulo - SP.

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da Uninove: Rua Vergueiro nº 235/249 1º andar – Liberdade – CEP: 01504-001 – São Paulo - SP

Tel.: (11) 3385-9198

13. Telefones para Contato: Profª Drª Simone Dal Corso – (011) 98265-7679.
Anderson Alves de Camargo – (011) 97150-8119 // 3385-9226/9060.

14. Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____,

após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

* Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

São Paulo, _____ de _____ de 2012.

Nome (por extenso): _____

Assinatura: _____

1ª via: Instituição

2ª via: Voluntário