

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

BLEND A NUNES ENDLICH

Efeito do roflumilaste na qualidade de vida, função pulmonar e características do muco em pacientes com bronquiectasias não fibrose cística: estudo cross-over, unicêntrico, duplo cego e placebo controlado

**São Paulo
2025**

BLEND A NUNES ENDLICH

Efeito do roflumilaste na qualidade de vida, função pulmonar e características do muco em pacientes com bronquiectasias não fibrose cística: estudo cross-over, unicêntrico, duplo cego e placebo controlado

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

Programa Ciências da Respiração

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Abensur Athanazio

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Endlich, Blenda Nunes

Efeito do roflumilaste na qualidade de vida, função pulmonar e características do muco em pacientes com bronquiectasias não fibrose cística : estudo cross-over, unicêntrico, duplo cego e placebo controlado / Blenda Nunes Endlich; Rodrigo Abensur Athanazio, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências da Respiração. Área de Concentração: Pneumologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Bronquiectasia 2.Inibidores da fosfodiesterase 4 3.Qualidade de vida 4.Testes de função respiratória 5.Mucina-5AC I.Athanazio, Rodrigo Abensur, orient. II.Título

USP/FM/DBD-484/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus pais, Ana e Carlos, por terem me criado com tanto amor e carinho, por sempre terem me guiado no caminho dos estudos, trabalho e dedicação, e por me ensinarem os valores mais importantes para que eu possa ser uma pessoa melhor a cada dia.

Ao meu esposo, Murilo, pelo amor, cuidado e companheirismo, por estar sempre estar ao meu lado me apoiando e acreditando em mim.

À minha irmã, Karluana, minha companheira desde sempre, e que sempre foi uma inspiração e que segue sendo o maior presente que meus pais me deram.

À minha filha, Maria Clara, que tornou os anos de doutorado mais emocionantes, mostrou-me o quão forte eu posso ser e está sempre comigo com seu lindo sorriso.

Tenho muito amor por vocês e muito orgulho de todos.

AGRADECIMENTOS

À minha avó, dona Nega, exemplo de força e alegria, mesmo na sua simplicidade.

Ao Dr. Rodrigo Athanazio, pela confiança, pelos ensinamentos, suporte, cuidado e atenção a mim, sempre acreditando no meu potencial e me incentivando. Agradeço ainda pela paciência nos momentos de dificuldade e mais desafiadores.

Ao grupo de doenças de vias aéreas do InCor-HCFMUSP por terem me recebido de braços abertos, por me ensinarem pneumologia e por sempre acreditarem em mim. Agradeço à Samia Rached pelo apoio e puxões de orelha nos momentos necessários e Dr. Alberto Cukier pelo carinho e por abrir portas. À Dra. Regina por ser tão maravilhosa e nossa musa inspiradora. Ao Fred pela colaboração com a banca de qualificação e com o trabalho. Ao Renato pelos anos de residência e obstrução. À Ana Luisa, pela amizade e companheirismo no HC e no Santa Catarina. À Rafaella, Italo, Maurício, Samia, Stefane, Homero e Beatriz por tornar as sextas-feiras mais divertidas.

À Thais Figueiredo, pela ajuda na avaliação dos pacientes no período em que estive de licença maternidade.

À Juliane, Alessandra e Izabel pela paciente e pela ajuda na pesquisa clínica.

Aos amigos da pneumologia que compartilham momentos e conhecimento nos últimos anos.

Aos amigos Murillo Dório, Amanda Mendes, Natália Barcellos, Raiane Crespo, Alexandre Constantino, Flávio Viana e Juliana Segrini, que, perto ou longe, estão sempre no meu coração e nos meus pensamentos.

À Iraci, por cuidar de mim, da minha filha e da minha casa com tanta dedicação e carinho.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	Objetivos.....	26
2.2	Objetivos específicos.....	26
3	MÉTODOS.....	29
3.1	Desenho do estudo	29
3.2	Plano de visitas	30
3.3	Delineamento do estudo.....	31
3.4	Critérios de elegibilidade	31
3.4.1	Critérios de inclusão	31
3.4.2	Critérios de exclusão	32
3.5	Visitas e avaliações do estudo	33
3.5.1	Descrição das visitas	33
3.6	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	36
3.6.1	Questionários utilizados na avaliação dos pacientes.....	36
3.6.2	Espirometria.....	37
3.6.3	Avaliação dos escarros	38
3.6.4	Dosagem de fibrinogênio e proteína C reativa.....	40
3.6.5	Aferição de sinais vitais	40
3.6.6	Aferição de oximetria	40
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
3.7.1	Cálculo dos deltas e comparação pareada	40
3.7.2	Correlação entre deltas.....	41
3.7.3	Modelo de medidas repetidas e interação tempo × tratamento	41
3.7.4	Análise de GAM entre CVF e MUC5 basal	42
4	RESULTADOS.....	44
5	DISCUSSÃO	66
6	CONCLUSÃO	76
7	ANEXOS	78
8	REFERÊNCIAS	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Vórtex vicioso.....	18
Figura 2 -	Algoritmo de manejo terapêutico do Consenso Brasileiro de bronquiectasias não Fibrose Cística, 2019	22
Figura 3 -	Cronograma do estudo.....	31
Figura 4 -	Diagrama de fluxo dos pacientes	45
Figura 5 -	Variação média do SGRQ total entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	48
Figura 6 -	Variação média do SGRQ no domínio sintomas entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	48
Figura 7 -	Variação média do QOL-B no domínio funcionamento social entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	49
Figura 8 -	Variação média do QOL-B no domínio vitalidade entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	49
Figura 9 -	Variação média do QOL-B no domínio sintomas respiratórios entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	50
Figura 10 -	Variação média do QOL-B no domínio físico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	51
Figura 11 -	Variação média do QOL-B no domínio função entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	51
Figura 12 -	Variação média do QOL-B no domínio emocional entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	51
Figura 13 -	Variação média do QOL-B no domínio impacto do tratamento entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	52
Figura 14 -	Variação média do QOL-B no domínio percepção de saúde entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	52
Figura 15 -	Variação média do BHQ entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	53
Figura 16 -	Variação média do LCQ no domínio físico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	54

Figura 17 -	Variação média do LCQ no domínio psicológico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	55
Figura 18-	Variação média do LCQ no domínio social entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	55
Figura 19 -	Variação média do LCQ total entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	55
Figura 20 -	Variação média do CAT entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses	56
Figura 21 -	Variação média do CVF em Litros entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	57
Figura 22 -	Variação média do CVF percentual entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	58
Figura 23 -	Variação média do VEF1 em Litros entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	58
Figura 24 -	Variação média do VEF1 percentual entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses.....	58
Figura 25 -	Variação média do PCR sérico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 3 meses	59
Figura 26 -	Variação média do fibrinogênio sérico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 3 meses	60
Figura 27 -	Variação média do MUC5AC no escarro entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 3 meses	61
Figura 28 -	Média do CVF (L) por tratamento e MUC5 basal	62
Figura 29 -	Média do delta do CVF (%) por tratamento e MUC5 basal	62
Figura 30 -	Média do delta da CVF (L) por tratamento e MUC5 basal	62
Figura 31 -	Média do delta do CVF (%) por tratamento e MUC5 basal	63
Figura 32 -	Análise GAM correlacionando CVF ao MUC5 em uso de placebo.....	63
Figura 33 -	Análise GAM correlacionando CVF ao MUC5 em uso de roflumilaste.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínico-demográficas dos participantes no início do estudo	46
Tabela 2 -	Avaliação da qualidade de vida através do questionário SGRQ (domínios total e sintomas) ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo	48
Tabela 3 -	Avaliação da qualidade de vida medida pelo QOL-B (domínios funcionamento físico, função, vitalidade, emocional, funcionamento social, impacto do tratamento, percepção de saúde e sintomas respiratórios) ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo	50
Tabela 4 -	Avaliação da qualidade de vida medida pelo BHQ ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo.....	53
Tabela 5 -	Avaliação da qualidade de vida medida pelo LCQ (domínios físico, psicológico, social e total) ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo	54
Tabela 6 -	Avaliação da qualidade de vida medida pelo CAT ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo.....	56
Tabela 7 -	Avaliação da CVF (L e %) e do VEF1 (L e %) medida ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo.....	57
Tabela 8 -	Avaliação dos marcadores inflamatórios PCR e fibrinogênio medidos ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo	59
Tabela 9 -	Avaliação de mucina e citocinas inflamatórias ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo.....	60
Tabela 10 -	Eventos adversos ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo eventos adversos.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHQ	<i>Bronchiectasis Health Questionnaire</i>
BSI	<i>Bronchiectasis Severity Index</i>
cAMP	monofostato de adenosina cíclica
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CT	contato telefônico
CVF	capacidade vital forçada
DDP-1	dipeptilpeptidase-1
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
EGF	fator de crescimento epitelial
FC	fibrose cística
GAM	modelos aditivos generalizados
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo
IL	interleucina
IMC	índice de massa corporal
MUC	Mucina
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
PCR	proteína C reativa
QOL-B	<i>Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis</i>
SGRQ	<i>Saint George Respiratory Questionnaire</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TC6M	teste de caminhada de 6 minutos
TNF	fator de necrose tumoral
V	visita
VEF1	volume expiratório forçado em 1 segundo
xMAP	<i>Multiple Analyte Profiling</i>

RESUMO

Endlich BN. *Efeito do roflumilaste na qualidade de vida, função pulmonar e características do muco em pacientes com bronquiectasias não fibrose cística: estudo cross-over, unicêntrico, duplo cego e placebo controlado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Contexto: A bronquiectasia é uma doença crônica caracterizada por inflamação neutrofílica, exacerbações recorrentes e declínio progressivo da função pulmonar. O roflumilaste, um inibidor da fosfodiesterase-4 com propriedades anti-inflamatórias, demonstrou benefícios clínicos na DPOC, mas seu papel na bronquiectasia permanece incerto. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do roflumilaste na qualidade de vida, função pulmonar, biomarcadores no escarro e segurança em pacientes com bronquiectasia não fibrose cística. **Métodos:** Realizamos um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo e cruzado em um hospital terciário no Brasil. Os pacientes foram randomizados para receber roflumilaste ou placebo por 12 semanas, seguido de cruzamento. O desfecho primário foi a mudança na qualidade de vida medida pelo Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ). Os desfechos secundários incluíram outros questionários específicos da doença, função pulmonar, marcadores inflamatórios no escarro e no soro, e segurança. **Resultados:** 30 pacientes foram randomizados e 22 concluíram o estudo. O roflumilaste não melhorou significativamente os escores do SGRQ em comparação com o placebo. No entanto, foram observadas melhorias no domínio de funcionamento social do QOL-B (+10 pontos, $p = 0,029$). A análise da função pulmonar mostrou um aumento significativo na CVF (+120 mL com roflumilaste vs. -100 mL com placebo; $p = 0,007$). O roflumilaste reduziu os níveis de MUC5AC no escarro (-268 pg/mL; $p = 0,041$), e níveis basais mais elevados de MUC5AC foram associados a uma maior redução da CVF durante o uso de placebo, mas não com roflumilaste. Os eventos adversos foram mais frequentes com o roflumilaste, principalmente fadiga e sintomas gastrointestinais. **Conclusões:** O roflumilaste não melhorou a qualidade de vida geral na bronquiectasia, mas demonstrou efeitos benéficos na CVF e no MUC5AC do escarro. Esses achados corroboram um potencial papel anti-inflamatório da medicação na bronquiectasia, justificando ensaios clínicos maiores e mais longos.

Palavras-chave: Bronquiectasia, Inibidores de fosfodiesterase 4, Qualidade de vida, Testes de função respiratória, Mucina-5AC.

ABSTRACT

Endlich BN. *Effect of roflumilast on quality of life, lung function, and mucus characteristics in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a single-center, double-blind, placebo-controlled, crossover study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Background: Bronchiectasis is a chronic disease characterized by neutrophilic inflammation, recurrent exacerbations, and progressive lung function decline. Roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor with anti-inflammatory properties, has shown clinical benefits in COPD, but its role in bronchiectasis remains unclear. **Objective:** To evaluate the effects of roflumilast on quality of life, lung function, sputum biomarkers, and safety in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Methods:** We conducted a double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial at a tertiary hospital in Brazil. Patients were randomized to receive roflumilast or placebo for 12 weeks, followed by crossover. The primary outcome was change in quality of life measured by Saint George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ). Secondary outcomes included other disease-specific questionnaires, pulmonary function, sputum and serum inflammatory markers, and safety. **Results:** 30 were randomized, and 22 completed the trial. Roflumilast did not significantly improve SGRQ scores compared with placebo. However, improvements were observed in the QOL-B social functioning domain (+10 points, $p = 0.029$). Lung function analysis showed a significant increase in FVC (+120 mL with roflumilast vs. -100 mL with placebo; $p = 0.007$). Roflumilast reduced sputum MUC5AC levels (-268 pg/mL; $p = 0.041$), and higher baseline MUC5AC was associated with greater FVC decline during placebo but not roflumilast use. Adverse events were more frequent with roflumilast, mainly fatigue and gastrointestinal symptoms. **Conclusions:** Roflumilast did not improve overall quality of life in bronchiectasis but demonstrated beneficial effects on FVC and sputum MUC5AC. These findings support a potential anti-inflammatory role of roflumilast in bronchiectasis, warranting larger and longer trials.

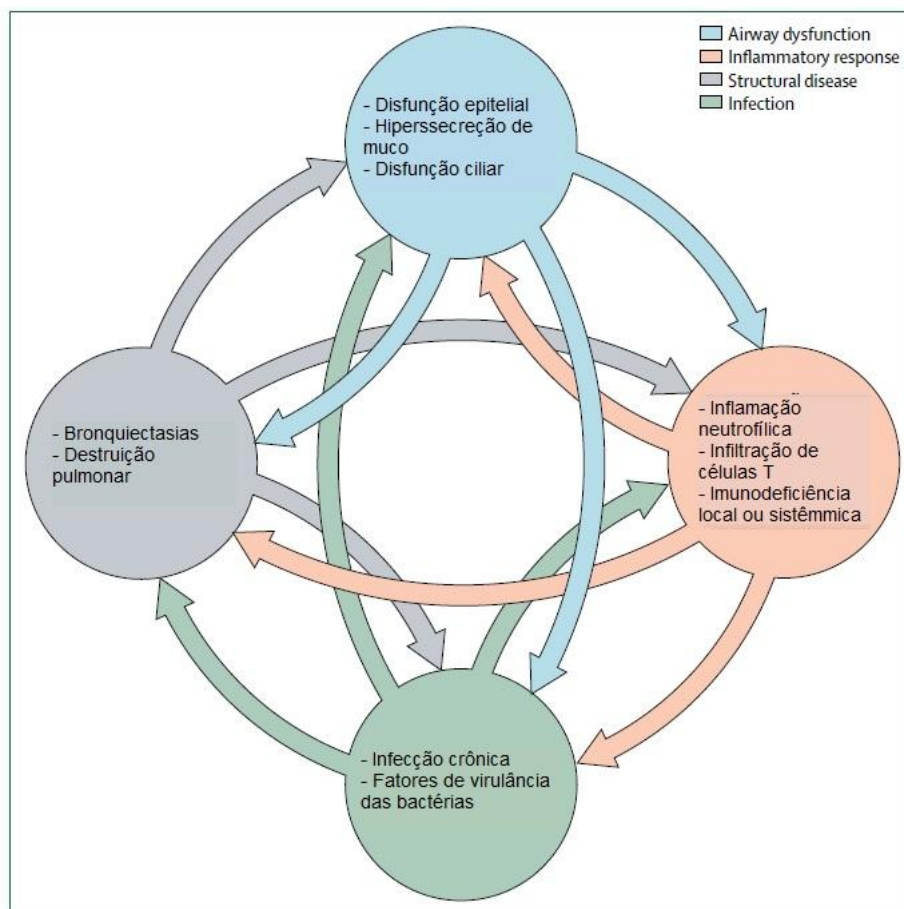
Keywords: Bronchiectasis, Phosphodiesterase-4 inhibitor, Quality of life, Respiratory function tests, Mucin-5AC.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Bronquiectasia é síndrome clínica caracterizada por tosse, produção de secreção e presença de espessamento e dilatação anormal da parede brônquica que são visíveis em exame de imagem pulmonar acompanhada de tosse, produção anormal de escarro e exacerbações recorrentes¹. A epidemiologia é pouco conhecida, alguns estudos mostraram incidência de 3.7/100000 crianças na Nova Zelândia, 35.17/100000 pessoas-ano no sexo feminino e 26.92/100000 pessoas-ano no sexo masculino no Reino Unido^{2,3} e prevalência de 701 casos a cada 100000 habitantes nos EUA. Na China, tem sido estimado que 1,5% das mulheres e 1,1% dos homens da população geral tenham diagnóstico de bronquiectasia⁴. Sua prevalência vem aumentando em todo o mundo. Entre 2004 e 2014, houve aumento de 40% no Reino Unido; também foi notado aumento da prevalência na população americana, onde é mais comum entre as mulheres e os asiáticos e se observou aumento da prevalência com a idade^{3,5}. Esse aumento se deve à maior disponibilidade de tomografia computadorizada para avaliação de doenças pulmonares, consequentemente maior diagnóstico, mas também pelo aumento de doenças causadoras de bronquiectasia¹. Os pacientes bronquiectásicos podem apresentar exacerbações infecciosas frequentes, com possíveis internações hospitalares e uso de antibioticoterapia oral e/ou venosa e, dessa forma, o peso socioeconômico da doença também aumentou nas últimas décadas, sendo a maior parte do valor gasto com internações hospitalares⁶. Aproximadamente 630 milhões de dólares anuais são gastos nos EUA⁷. No Brasil, estima-se que a prevalência seja ainda maior que em países

desenvolvidos em função da alta incidência de tuberculose e do controle inadequado de infecções respiratórias na infância, condições associadas ao desenvolvimento da bronquiectasia⁸. Entre as causas de bronquiectasias não fibrose cística (não-FC), podemos citar pós infecciosa, doenças autoimunes, imunodeficiências, anormalidades ciliares, e, cerca de 30 a 50%, são idiopáticas. O modelo que explica o desenvolvimento das lesões é o ciclo vicioso de Cole, segundo o qual, uma predisposição individual associada a um insulto ambiental promove danos estruturais na via aérea, prejudicando o transporte mucociliar e favorecendo acúmulo de secreção e persistência de microorganismos, o que gera inflamação crônica, envolvendo especialmente neutrófilos, linfócitos e macrófagos. A inflamação crônica leva a mais dano tecidual, alterando ainda mais a motilidade ciliar, perfazendo um ciclo vicioso de: inflamação, destruição da via aérea, clearance mucociliar prejudicado, colonização bacteriana e novamente inflamação⁹. Mais recentemente, o conceito foi aperfeiçoado, surgindo o novo modelo de “vórtex vicioso”, que explica melhor a complexidade das interações de cada passo, explicando porque tratamentos isolados (antibióticos ou antiinflamatórios) têm resultados modestos nos desfechos das bronquiectasias. Ao invés de quebrar o ciclo vicioso, uma ação afeta somente um mecanismo do vórtice, assim a inflamação e o processo de destruição do parênquima pulmonar são sustentados por outros estímulos⁵. Dessa forma, o tratamento deve abranger todos os aspectos da doença.



FONTE: Adaptado de Flume et al.⁵.

Figura 1 - Vórtex vicioso

Clinicamente manifesta-se como dispneia, tosse crônica, com produção de secreção frequente e infecções respiratórias recorrentes. O diagnóstico é feito com TCAR e posterior investigação etiológica⁹.

Exacerbação é caracterizada pela piora de três ou mais dos seguintes sintomas por pelo menos 48 horas: tosse, volume ou viscosidade do escarro, purulência do escarro, dispneia ou intolerância ao exercício, fadiga, hemoptise¹⁰. As exacerbações têm um importante papel na bronquiectasia em termos de custos, além de impactar negativamente no prognóstico do paciente. Estudos mostram que o aumento na frequência das exacerbações leva a um aumento da

inflamação sistêmica e está associado à progressão da lesão pulmonar, pior qualidade de vida, perda acelerada da função pulmonar e aumento da mortalidade¹⁰. Além disso, pacientes “exacerbadores frequentes” (3 ou mais exacerbações no ano), são um fenótipo da doença sob maior risco de exacerbar ao longo do tempo, sendo o mais forte fator preditor de risco futuro¹¹. Diante dos dados acima apresentados, observa-se a importância de evitar as exacerbações frequentes.

Para classificação de gravidade, existem alguns escores que combinam variáveis clínicas, funcionais, microbiológicas e radiológicas que avaliam o prognóstico e a gravidade das bronquiectasias. Entre eles, temos o escore E-FACED e *Bronchiectasis Severity Index* (BSI). O E-FACED é um acrônimo que corresponde a E: exacerbações, F: volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), A: idade, C: infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, E: extensão radiológica, D: dispneia. Varia de 0 a 9 e divide a doença em leve (0-3 pontos), moderada (4-6 pontos) e grave (7-9 pontos)¹². O BSI, por sua vez, leva em consideração os seguintes fatores: idade, índice de massa corporal (IMC), VEF1, hospitalizações e exacerbações no último ano, dispneia, infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, infecção crônica por outros microorganismos e severidade radiológica. Este divide a doença em leve (0-4 pontos), moderada (5-9 pontos) e grave (> 9 pontos)¹³.

Os objetivos do tratamento terapêutico são prevenir as exacerbações e manejar as infecções crônicas. Apesar de relativamente comum, a bronquiectasia foi considerada por muito tempo uma doença órfã pois havia poucas evidências fortes para o adequado tratamento, a maioria das opções terapêuticas são extrapoladas de estudos com pacientes com doença pulmonar

obstrutiva crônica (DPOC) ou fibrose cística (FC)⁵. Broncodilatadores devem ser usados como teste terapêutico e mantidos se houver melhora dos sintomas ou da função pulmonar. Não há evidências que justifiquem o uso rotineiro dessas medicações, a não ser que haja associação com asma e DPOC. Devido ao potencial risco de broncoespasmo com uso de antibióticos inalatórios e agentes mucolíticos, sugere-se o uso de broncodilatadores antes dessas medicações. De forma semelhante, também não há evidência científica que sustente o uso rotineiro de corticoide inalatório. Um estudo observacional recente mostrou um possível efeito de redução de exacerbação em paciente com bronquiectasia eosinofílicas¹⁴. Esse grupo de medicações segue indicado para casos com associação com asma e DPOC. Não há evidências que justifiquem o uso de agentes mucolíticos, como acetilcisteína, para os referidos pacientes. A dornase alfa, agente utilizado para fibrose cística, está contraindicado para bronquiectasia não fibrose cística por haver estudos que mostraram piora do número de exacerbações e piora do VEF1. Já a salina hipertônica 7%, com ação osmótica, é indicada para pacientes que persistam com secreção apesar das medidas de fisioterapia respiratória. Idealmente, a primeira administração deve ser feita de forma supervisionada devido ao risco de broncoespasmo, os quais podem ser evitados com uso prévio de broncodilatadores⁹. Outro agente com importante função no tratamento das bronquiectasias são os macrolídeos devido à sua ação imunomoduladora. Uma metanálise publicada em 2014 mostrou que houve redução do número de exacerbações, melhora da qualidade de vida e redução da queda de VEF1¹⁵. No entanto, estudos mostraram alguns resultados conflitantes com relação à qualidade de vida e função pulmonar^{10,16,17}. Recomenda-se terapia continuada com macrolídeos por pelo menos 6-12 meses

para paciente com pelo menos 2 exacerbações em um ano, preferencialmente azitromicina devido à sua facilidade posológica, podendo ser considerada em casos com somente 1 exacerbação no ano se tiver sido grave ou em pacientes com imunodeficiências primária ou secundária. Deve-se excluir infecção ativa por micobacterioses⁹. Antibióticos inalatórios (disponíveis no Brasil: colistina, gentamicina e tobramicina) são indicados para paciente com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* e com exacerbações. Outros pontos importantes no tratamento das bronquiectasias são fisioterapia respiratória com medidas para higiene brônquica para paciente com produção crônica de secreção e/ou sinais de impactação mucoide na tomografia; reabilitação pulmonar para aqueles com limitação aos esforços; vacinação para influenza anual e pneumocócica; além de suporte de oxigênio domiciliar entre 18 e 24 horas por dia em pacientes com $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ ⁹.

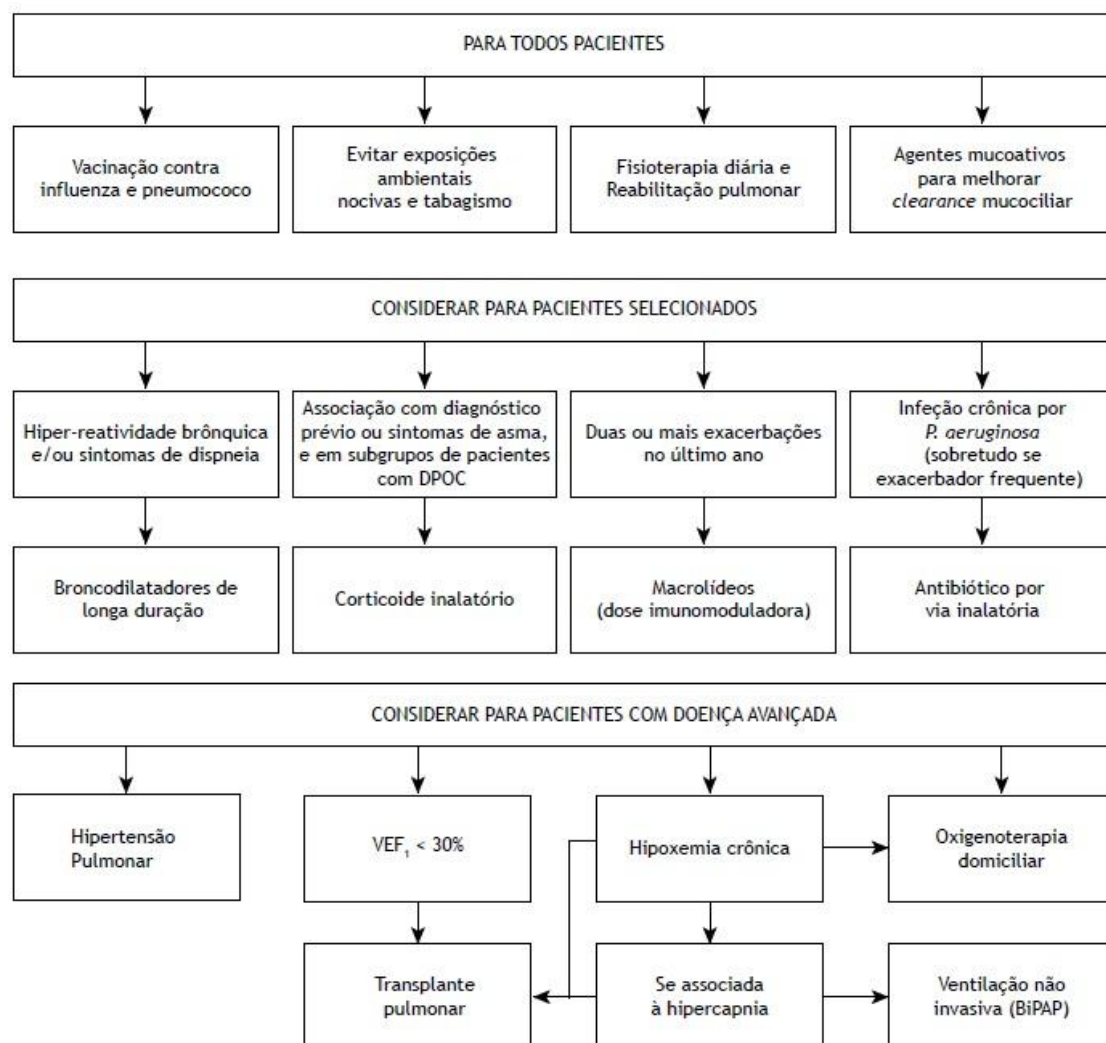


Figura 2 - Algoritmo de manejo terapêutico do Consenso Brasileiro de bronquiectasias não Fibrose Cística, 2019

Nos últimos anos, a bronquiectasia tem sido entendida cada vez mais como uma doença inflamatória do que infecciosa, e o tratamento voltado para antibióticos traz efeitos modestos para os pacientes, sinalizando que talvez medicações de ação anti-inflamatória possam ter melhor efeito nesta doença¹⁸. Seguindo esta linha, um estudo de fase 3 com o brensocatibe, um inibidor de dipeptilpeptidase-1 (DDP-1), que atua bloqueando a maturação dos neutrófilos na medula óssea, mostrou redução nas exacerbações e menor declínio de função pulmonar¹⁹.

O roflumilaste é um inibidor de fosfodiesterase-4, com efeito anti-inflamatório *in vitro* e *in vivo* devido à inibição da quebra da monofostato de adenosina cíclica (cAMP) à sua forma inativa pela fosfodiesterase. Como esta é uma enzima expressa em altas concentrações nos leucócitos e outras células inflamatórias responsáveis pela patogênese de doenças pulmonares como o DPOC, vem sendo estudada e usada para esta doença²⁰. O DPOC é caracterizado por processo inflamatório crônico das vias aéreas, com predominância de neutrófilos e elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias relacionadas a essa célula como interleucina-8, elastase neutrofílica, fator de necrose tumoral (TNF) alfa e E-selectina²¹. O estudo REACT mostrou que o roflumilaste previne exacerbações infecciosas moderadas e severas além de melhora a função pulmonar em pacientes com DPOC que continuam exacerbando apesar do uso de terapia combinada de broncodilatadores e corticoide inalatório²².

A bronquiectasia é uma doença inflamatória crônica, assim como o DPOC, e com esta doença compartilha processos inflamatórios semelhantes, tendo o neutrófilo como a principal célula inflamatória. Sendo assim, é de se esperar que o uso do roflumilaste também tenha efeito anti-inflamatório também na bronquiectasia. Um ensaio clínico randomizado placebo-controlado tailandês avaliou uso de roflumilaste por 6 meses em pacientes com bronquiectasias, com número total de 30 indivíduos, divididos igualmente entre placebo e intervenção. O desfecho primário foi índice de exacerbação e os secundários, o volume expiratório final no primeiro segundo (VEF1), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e qualidade de vida medida pelo *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Não houve diferença no índice de exacerbação nos

grupos analisados, também não houve diferença no tempo para a primeira exacerbação. Com relação aos desfechos secundários, não houve diferença estatisticamente significativa na função pulmonar, TC6M nem no SGRQ²³. Este, no entanto, foi o primeiro trabalho do qual temos o resultado e que testou a medicação em paciente bronquiectásicos. Frente ao fato de a bronquiectasia ser uma doença com prevalência crescente e, apesar disso, com pobres evidências para tratamento farmacológico, faz-se necessária a busca por novas possibilidades terapêuticas. Com um pequeno número de trabalhos investigando o papel do roflumilaste em pacientes com bronquiectasias, novos estudos são necessários para melhor avaliação do potencial benefício desta medicação para essa população.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos

Este estudo foi delineado com os seguintes objetivos:

- Avaliar impacto do roflumilaste na qualidade de vida dos pacientes com bronquiectasia;
- Avaliar impacto do roflumilaste no escarro e bioquímica sérica.
- Avaliar a segurança do uso de roflumilaste em pacientes com bronquiectasias.

2.2 Objetivos específicos

Como objetivo primário, temos:

- Avaliar o impacto do roflumilaste comparado com placebo na qualidade de vida dos pacientes com bronquiectasia através do *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) após 12 semanas de tratamento.

Hipótese nula: não há diferença na qualidade de vida medida pelo SGRQ em pacientes que usam roflumilaste ou placebo.

Hipótese alternativa: Pacientes que usam roflumilaste apresentam melhora na qualidade de vida medida pelo SGRQ.

Como objetivos secundários, temos:

- Avaliar o efeito do roflumilaste comparado com placebo nos pacientes bronquiectásicos após 12 semanas de tratamento nos seguintes quesitos:
- Qualidade de vida utilizando os questionários *Leicester, Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis* (QOL-B), *Bronchiectasis Health Questionnaire* (BHQ);
- Sintomas medidos pelo *COPD Assessment Test* (CAT);
- Função pulmonar medida pelo VEF1;
- Avaliação de segurança através da incidência de eventos adversos.

Como objetivos exploratórios, temos:

- Escarro através da quantificação de marcadores inflamatórios e mucina;
- Número de exacerbações durante o protocolo;
- Avaliação de marcadores inflamatórios (proteína C reativa - PCR e fibrinogênio).

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico do tipo crossover duplo cego, placebo controlado, pacientes do ambulatório de bronquiectasia não fibrose cística da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HCFMUSP). O cálculo amostral foi baseado nos resultados preliminares de um estudo em andamento na Coreia²⁴ que mostrou melhora na qualidade de vida nos pacientes que usaram roflumilaste medida pelo SGRQ. Uma amostra de 27 pacientes tem poder de 80% para detectar diferença de pelo menos 4 pontos no SGRQ com nível de significância de 0,05. Considerando uma possível perda de seguimento de 10%, 30 pacientes serão recrutados.

Os pacientes foram randomizados para grupo intervenção, que recebeu roflumilaste na dose de 500 mcg em dias alternados durante 4 semanas, posteriormente aumentada a dose para 500mcg 1x ao dia por mais 8 semanas, e grupo placebo, que recebeu comprimidos semelhantes à medicação testada, inclusive na posologia anteriormente explicitadas. Após 12 semanas de seguimento, houve período de *washout* de 2 semanas e posterior troca da medicação recebida para mais 12 semanas de seguimento, num total de 26 semanas.

3.2 Plano de visitas

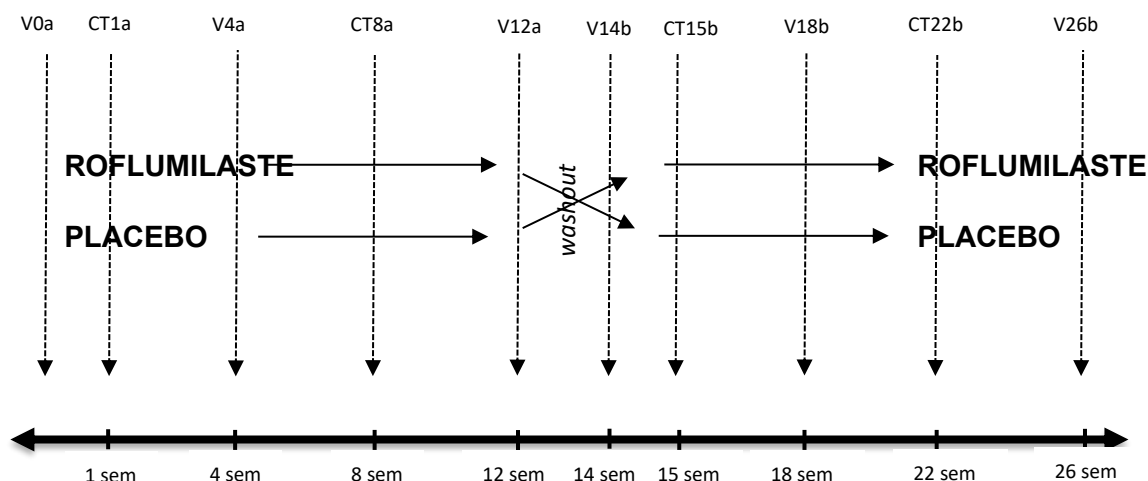
Em cada fase do estudo crossover, foram realizadas visitas da seguinte forma: visita inicial (V0), na qual ocorreu a inclusão dos pacientes no estudo bem como a primeira avaliação e dispensação da medicação para o primeiro mês. Posteriormente, houve visita na semana 4 (V4a), em que foi realizada nova avaliação e fornecimento da medicação para as oito semanas seguintes; e na semana 12 (V12a), com nova reavaliação e orientação de suspensão do fármaco para o *washout*. Além disso, houve dois contatos telefônicos nas semanas 1 e 8 (CT1a e CT8a) com o objetivo de reavaliar possíveis efeitos colaterais da medicação estudada e reforçar a adesão medicamentosa.

Após as duas semanas de *washout* as visitas seguiram o mesmo padrão relacionado acima, ocorrendo nas semanas 14, 18 e 26 (V14b, V18b e V26b); acompanhadas de dois novos contatos telefônicos (CT15b e CT22b).

Nos casos em que o paciente teve exacerbação, foi tratado pelo tempo recomendado pelo médico assistente e a visita reagendada para 15 dias após o término do tratamento.

3.3 Delineamento do estudo

Uma representação esquemática é apresentada na Figura 3.



V: visita; CT: contato telefônico

Figura 3 - Cronograma do estudo

3.4 Critérios de elegibilidade

3.4.1 Critérios de inclusão

- Idade > 18 anos;
- Diagnóstico de bronquiectasia por tomografia de tórax;
- VEF1 <60%;
- História de bronquite crônica (tosse crônica e escarro por pelo menos 3 meses nos últimos 2 anos);
- 1 ou mais exacerbações no último ano infecciosa (definida como piora da tosse e/ou dispneia e/ou queda do estado geral, aumento

da quantidade e da purulência do escarro com necessidade de uso de antibiótico sistêmico (oral ou endovenoso);

- Uso de formoterol/budesonida 12/400mcg 12/12h e azitromicina 500mg 3 vezes na semana.

3.4.2 Critérios de exclusão

- Hemoptise nos últimos 6 meses (significância a critério do examinador);
- Tabagismo atual ou prévio se > 10 anos-maço;
- VEF1 < 30%;
- Uso de antibiótico inalatório nas últimas 4 semanas;
- Alergia conhecida ao roflumilaste;
- Exacerbação pulmonar atual ou ocorrida nas últimas 4 semanas;
- Cirrose hepática Child B ou C;
- Câncer ativo (exceto carcinoma basocelular);
- Insuficiência cardíaca grave;
- Depressão associada a ideação suicida;
- Gestantes e lactantes.

3.5 Visitas e avaliações do estudo

3.5.1 Descrição das visitas

3.5.1.1 Visita inicial (V0a e V14b)

Durante as visitas iniciais, foram realizadas:

- Coleta dos seguintes dados: idade, sexo, comorbidades, IMC, idade ao início dos sintomas, idade ao diagnóstico, medicamentos usados, colonização, E-FACED, BSI, escala de dispneia mMRC, etiologia da bronquiectasia, padrão tomográfico (cilíndrica, varicosa ou cística), número de segmentos acometidos na tomografia, aspecto do escarro (mucoide ou purulento), número de exacerbações no último ano, número de hospitalizações no último ano;
- Espirometria;
- Aplicação dos questionários SGRQ, LCQ, QOL-B, BHQ e CAT;
- Coleta de amostra de escarro para avaliação da reologia e inflamação;
- Coleta de sangue para dosagem de PCR e fibrinogênio;
- Aferição de sinais vitais: pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura, frequência respiratória;
- Avaliação de oximetria de pulso;
- Dispensação da medicação para 4 semanas.

3.5.1.2 Contatos telefônicos (CT1a, CT8a, CT1b e CT8b)

Nos contatos telefônicos (Semana 1 +- 2 dias e Semana 8 +- 2dias) foram realizados:

- Verificação de eventos adversos;
- Reforço da adesão medicamentosa.

3.5.1.3 Visitas com 4 semanas de tratamento (V4a e V18b)

Durante as visitas (semanas 4 +ou- 3 dias) foram realizadas:

- Aplicação dos questionários SGRQ, Leicester, QOL-B, BHQ e CAT;
- Espirometria;
- Avaliação de eventos adversos;
- Aferição de sinais vitais: pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura, frequência respiratória;
- Avaliação de oximetria de pulso;
- Checagem de adesão medicamentosa através da contagem de comprimidos além de checagem da adesão às demais medicações por meio da ficha farmacêutica;
- Dispensação da medicação.

3.5.1.4 Visitas com 12 semanas de tratamento (V12a e V26b)

Durante as visitas V12a e V26b (semanas 12 \pm 2 dias) foram realizadas:

- Aplicação dos questionários SGRQ, Leicester, QOL-B, BHQ e CAT;
- Espirometria;
- Avaliação de dispneia através do mMRC;
- Coleta de amostra de escarro;
- Avaliação de eventos adversos;
- Avaliação do número de exacerbações e internações apresentadas no período;
- Coleta de sangue para dosagem de proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio;
- Aferição de sinais vitais: pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura, frequência respiratória;
- Avaliação de oximetria de pulso;
- Checagem de adesão medicamentosa através da contagem de comprimidos além de checagem da adesão às demais medicações por meio da ficha farmacêutica.

3.6 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

3.6.1 Questionários utilizados na avaliação dos pacientes

O *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) é um questionário usado para avaliar qualidade de vida, composto por 50 itens divididos em duas partes: parte 1 que avalia os sintomas (frequência e severidade) e parte 2 que avalia atividades limitadas pela dispneia bem como o impacto na vida do paciente (funcional e psicológico). O escore varia de 0 a 100, sendo que quanto maior o valor, pior é a qualidade de vida²⁵. Para uma intervenção ter relevância clínica, é necessária alteração de 4 pontos neste questionário. Validado internacionalmente para uso em paciente com DPOC, bronquiectasia e asma além de validado no Brasil²⁶.

O questionário *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) avalia de forma objetiva e simples a tosse e seu impacto no estado de saúde dos portadores de tosse crônica. Este questionário pode, também, ser usado na avaliação da evolução da tosse ao longo do tempo e acompanhamento da resposta ao tratamento. O LCQ é autoaplicável, composto por 19 itens subdivididos em 3 domínios: físico, psicológico e social. O escore total é o somatório de cada domínio e varia de 3 a 21, sendo que uma pontuação mais próxima de 21 indica um melhor estado de saúde ou uma menor influência da tosse na qualidade de vida do paciente. Também é validado para uso no Brasil²⁷.

O questionário *Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis* (QOL-B) é específico para paciente com bronquiectasia não fibrose cística, autoaplicável, que acessa sintomas, funcionalidade e qualidade de vida através de 37 itens em

8 escalas (sintomas respiratórios, físicos, função, funcionamento emocional e social, vitalidade, percepção de saúde e o impacto do tratamento), cujo somatório varia de 0 a 100²⁸. Escores mais altos representam menos sintomas ou melhor funcionalidade e maior qualidade de vida. Uma mudança de 8 pontos é clinicamente significativa. Também é validado para uso no Brasil²⁹.

O questionário *Bronchiectasis Health Questionnaire* (BHQ) avalia qualidade de vida especificamente em paciente bronquiectásicos, é breve, composto por 10 perguntas autoaplicáveis, validado em 2017³⁰. O escore varia de 0 a 100 e quando maior, melhor qualidade de vida. Foi validado no Brasil em 2020³¹.

O questionário CAT (*COPD Assessment Test*) é curto e simples, composto por oito itens, denominados tosse, catarro, aperto no peito, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Cada item tem uma pontuação e o resultado é o somatório destes valores. Os resultados variam de acordo com a faixa dos escores obtidos, classificados da seguinte forma em relação ao impacto clínico: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; e 31-40, muito grave. Validado no Brasil em 2013³². Também pode ser utilizado para avaliação de pacientes com bronquiectasias³³.

3.6.2 Espirometria

Realizada de acordo com as diretrizes as ATS/ERS por meio de um aparelho Elite Series. Os valores de normalidade foram obtidos das equações segundo Pereira³⁴. Os valores foram obtidos nas visitas iniciais (V0a e V14b), visitas com 4 semanas (V4a e V18b) e visitas finais (V12a e V26b).

3.6.3 Avaliação dos escarros

As amostras de escarro foram colocadas em placa de petri e selecionadas, em microscópio invertido, a porção de escarro livre da porção de saliva. Posteriormente a porção selecionada foi dissolvida em DTT 0,1% na proporção de 1:4 e colocada no homogenizador de tubos por 15 minutos. Após esse período foi adicionado *Phosphate Buffer Saline* (PBS) na proporção de 1:4 do peso da porção selecionada e agitado em vórtex. Em seguida realizada a filtração através de membrana de 40µm e centrifugado por 3.00 rpm por 10 minutos e o sobrenadante separado e armazenado a -70° C para posterior análise.

Após o término das coletas e preparação do escarro, todas as amostras foram descongeladas e avaliadas. A dosagem das interleucinas (IL) IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e TNFalfa foi feita pela técnica xMAP (*Multiple Analyte Profiling*) da Luminex® que possui o princípio similar ao ELISA sanduíche, porém utiliza microesferas coloridas fluorescentes (*beads*) que se ligam, de forma covalente, aos anticorpos de captura. Os anticorpos de captura são colocados diretamente contra o biomarcador desejado. Após uma série de lavagens, para remoção de proteínas não ligadas, anticorpos de detecção são adicionados para criar o complexo sanduíche, e posteriormente adição do conjugado estreptavidina-ficoeritrina, que emite sinal fluorescente quando excitado por diodo emissor de luz (LED do inglês *light emitting diode*) do equipamento leitor de microesferas Magpix Milliplex (Luminex Corp, Austin, Texas, USA), utilizando o software Xponent 4.2 (Luminex Corp, Austin, Texas, USA), e posterior análise dos dados

foi realizada pelo software Milliplex Analyst 5.1 (EMD Millipore). As concentrações dos biomarcadores foram determinadas com base no ajuste da curva padrão para a intensidade média de fluorescência (MFI, do inglês *media fluorescence intensity*) versus pg/mL.

Já a dosagem de MUC5AC foi realizada pela técnica imuno-enzimática (ELISA) de captura (R&D System, Minnesota/Estados Unidos). Placas com 96 poços (Costar/Corning, Massachusetts/Estados Unidos) foram sensibilizadas com 100µL de anticorpo monoclonal anti-MUC5 e incubadas a 4°C por 18 horas. Para evitar ligações inespecíficas a placa foi bloqueada com 300µL de solução de bloqueio (BSA 2%) e incubada a 37°C por 2 horas. Após, foi adicionado 100µL por poço das amostras e dos padrões diluídos previamente em PBS; e em dois poços, colocado somente PBS para caracterização do branco. Posteriormente, a placa foi incubada a 4°C por 18 horas com adição de 100µL do anticorpo conjugado (biotinilado) na concentração estabelecida pelo fabricante e incubado a 37°C por 3 horas. Em seguida, foram adicionados 100µL de Streptavidina HRP (1:250) por poço, com incubação a 37°C por 30 minutos. A cada etapa a placa foi lavada com tampão de lavagem (PBS + Tween 20) por 6 vezes. A revelação foi realizada através da adição de 100µL por poço da solução de revelação (H₂O₂ + Tetrametilbenzidina), incubando-se a 37°C por 5 a 60 minutos. A reação foi interrompida com 50µL por poço de H₂SO₄ 30%, agitando-se lentamente, e a leitura foi feita em leitor de ELISA PowerWave® (BioTek, Vermont/Estados Unidos) utilizando filtro de 450nm.

3.6.4 Dosagem de fibrinogênio e proteína C reativa

As amostras de sangue coletadas nas visitas previamente determinadas foram enviadas ao laboratório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para dosagem de fibrinogênio e proteína C reativa.

3.6.5 Aferição de sinais vitais

Os sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e temperatura axilar) foram aferidos com o paciente sentado, em repouso por um período mínimo de 5 minutos, não havendo ingerido alimento ou uso de fumo por pelo menos trinta minutos.

3.6.6 Aferição de oximetria

Foi aferida oximetria de pulso utilizando oxímetro da marca Nonin modelo Vantage 9590, com o paciente sentado, em repouso de pelo menos 5 minutos.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.7.1 Cálculo dos deltas e comparação pareada

Para cada parâmetro clínico e de qualidade de vida (por exemplo, SGRQ Total), calculou-se a variação (delta) entre o fim e o início de cada período de

tratamento. As médias desses deltas foram então comparadas dentro de cada indivíduo nos períodos em que recebeu placebo ou roflumilaste, seguindo o desenho cruzado (*crossover*). A comparação foi realizada por meio de teste t pareado, apropriado para comparações intraindividuais entre dois tratamentos recebidos pelos mesmos sujeitos. O nível de significância estatística adotado foi $\alpha = 0,05$; valores de p menores ou iguais a esse limiar foram considerados estatisticamente significativos.

3.7.2 Correlação entre deltas

Foi avaliada a correlação entre as variações (deltas) dos parâmetros clínicos e os deltas das medidas de qualidade de vida, com o objetivo de investigar associações entre alterações fisiológicas e impactos subjetivos nos participantes. Os resultados foram reportados com coeficientes de correlação e valores de p correspondentes, interpretados segundo o limiar $\alpha = 0,05$.

3.7.3 Modelo de medidas repetidas e interação tempo × tratamento

Para examinar os efeitos principais dos tratamentos e suas possíveis interações ao longo do tempo, foi ajustado um modelo de ANOVA de medidas repetidas, que incorpora os fatores dentro sujeito: tempo (início, fim) e tratamento (placebo vs. roflumilaste).

3.7.4 Análise de GAM entre CVF e MUC5 basal

Para investigar a possível relação não linear entre a capacidade vital forçada (CVF) e os níveis basais de MUC5AC, foram ajustados modelos aditivos generalizados (GAM) separadamente para os grupos de roflumilaste e placebo. Essa abordagem permite estimar suavemente como a CVF varia em função de MUC5AC basal, sem impor restrições de linearidade. Foram construídos dois modelos GAM: um para o grupo com roflumilaste e outro para o grupo placebo. Cada modelo incluiu um termo suavizado para MUC5AC basal como preditor da CVF. Dessa forma, foi possível comparar se a curva suavizada de CVF versus MUC5AC basal difere significativamente entre roflumilaste e placebo, revelando possíveis efeitos dependentes do tratamento sobre a fisiologia das vias aéreas.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do “Sigma Stat” v. 3,5 (Systat Inc, AL) e *Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS versão 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

O recrutamento de pacientes começou em dezembro de 2019 e terminou em dezembro de 2022. O longo período de recrutamento ocorreu devido à pandemia de SARS-CoV-2, que prejudicou o funcionamento do serviço e a aceitação dos pacientes em participar do estudo.

Foram avaliados 680 pacientes, dos quais 30 foram incluídos na randomização. Metade dos participantes iniciou o estudo com roflumilaste e a outra metade com placebo. Ao final do estudo, 22 pacientes concluíram todas as avaliações, enquanto 8 foram perdidos durante o seguimento. Entre as perdas, 2 pacientes foram excluídos devido a múltiplas exacerbações e internações, um destes foi submetido a transplante pulmonar. Um outro paciente foi excluído por múltiplas internações, tanto por exacerbações quanto por outras causas não relacionadas à sua doença pulmonar. Dois pacientes foram considerados como perda de seguimento, 1 paciente decidiu sair do protocolo devido a efeitos colaterais da medicação que estava utilizando, 1 paciente desistiu do estudo por motivos pessoais, e 1 paciente faleceu por causas não relacionadas à medicação (Figura 4).

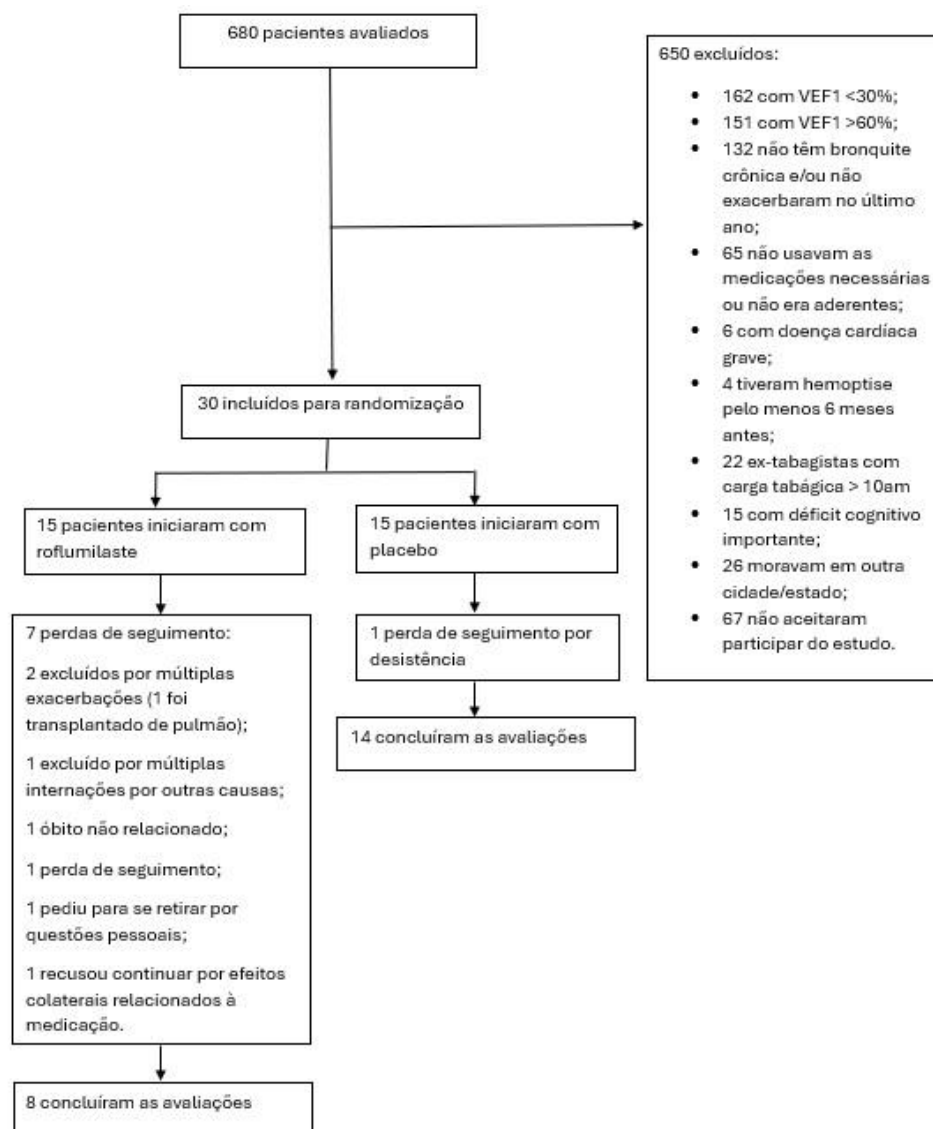


Figura 4 - Diagrama de fluxo dos pacientes

A Tabela 1 mostra as características dos pacientes no início do estudo. Os pacientes randomizados eram predominantemente mulheres (73,3%) com IMC médio de $26,2 \pm 5,4 \text{ Kg/m}^2$, VEF1 médio de $1,16 \text{ L} \pm 0,3 \text{ L}$ ($44\% \pm 8\%$) e em sua maioria colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* (66,7%). Com relação à gravidade da doença medida pelo E-FACED e BSI, os pacientes eram moderados pelo E-FACED ($4,33 \pm 1,19$), e graves pelo BSI ($9,13 \pm 3,79$). Os que concluíram todas as etapas do estudo eram semelhantes com relação à

predominância no sexo feminino (69,6%), ao IMC ($26,5 \pm 5,2 \text{ Kg/m}^2$), ao VEF1 médio ($1,17 \pm 0,32 \text{ L} - 44 \pm 7\%$) e à colonização por *P. aeruginosa* (65,2%). No quesito gravidade, os que completaram o estudo são moderados pelos dois escores (E-FACED médio $4,3 \pm 1,43$ e BSI médio $8,65 \pm 3,41$). Todos recebiam tratamento com LABA, corticoide inalatório e azitromicina.

Tabela 1 - Características clínico-demográficas dos participantes no início do estudo

Características	(continua)	
	Pacientes inscritos no estudo N = 30	Pacientes que completaram o estudo N = 22
Grupo, n (%)		
Início placebo	15 (50.0%)	14 (60.9%)
Início roflumilaste	15 (50.0%)	9 (39.1%)
Idade, Média (DP)	56 (11)	58 (10)
Sexo, n (%)		
Masculino	8 (26.7%)	7 (30.4%)
Feminino	22 (73.3%)	16 (69.6%)
IMC, Média (DP)	26.2 (5.4)	26.5 (5.2)
Infecção crônica das vias aéreas, n (%)		
Pseudomonas aeruginosa	20 (66.7%)	15 (65.2%)
Outra germe potencialmente patogênico	6 (20.0%)	5 (21.7%)
Nenhuma	4 (13.3%)	3 (13.0%)
CVF (L), Média (DP)	2.05 (0.61)	2.14 (0.66)
CVF (%), Média (DP)	63 (10)	65 (9)
VEF1 (L), Média (DP)	1.16 (0.30)	1.17 (0.32)
VEF1 (%), Média (DP)	44 (8)	44 (7)
PCR, Média (DP)	9 (10)	7 (7)
Fibrinogênio, Média (DP)	400 (100)	388 (96)

Tabela 1 - Características clínico-demográficas dos participantes no início do estudo

Características	(conclusão)	
	Pacientes inscritos no estudo N = 30	Pacientes que completaram o estudo N = 22
Tratamento		
LABA, n (%)	30 (100)	23 (100)
CI, n (%)	30 (100)	23 (100)
Azitromicina, n (%)	30 (100)	23 (100)
LAMA n (%)	12 (40)	7 (30.43)
Salina hipertônica, n (%)	11 (36.67)	8 (34.78)
Gentamicina inalatória n (%)	2 (6,67)	0
E-FACED, Média (DP)	4.33 (1.49)	4.30 (1.43)
BSI, Média (DP)	9.13 (3.79)	8.65 (3.41)

DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corpórea; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PCR: proteína C reativa; LABA: beta agonista de longa ação; CI: corticoide inalatório; LAMA: antagonista muscarínico de longa ação.

Analisando o desfecho primário do estudo, qualidade de vida medida pelo SGRQ, observamos que ao final de 3 meses do tratamento, houve redução de 2 ± 15 e 9 ± 19 pontos tanto no domínio total como no de sintomas, respectivamente durante o uso de placebo, e redução de 2 ± 13 e 1 ± 19 no total e sintomas durante o uso de roflumilaste (Tabela 2), sem significância estatística (Figuras 5 e 6). Variações de 4 pontos no SGRQ são consideradas clinicamente significantes e quanto maior o valor do escore, pior é a qualidade de vida.

Tabela 2 - Avaliação da qualidade de vida através do questionário SGRQ (domínios total e sintomas) ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo

	Semana 0 N = 22	Semana 4 N = 22	Semana 12 N = 22	Delta semanas 0-12 N = 22
Placebo				
SGRQ Total	57 (17)	57 (15)	54 (16)	-2 (15)
SGRQ Sintomas	66 (21)	60 (20)	55 (15)	-9 (19)
Roflumilaste				
SGRQ Total	49 (18)	49 (16)	48 (17)	-2 (13)
SGRQ Sintomas	48 (21)	47 (21)	47 (24)	-1 (19)

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire

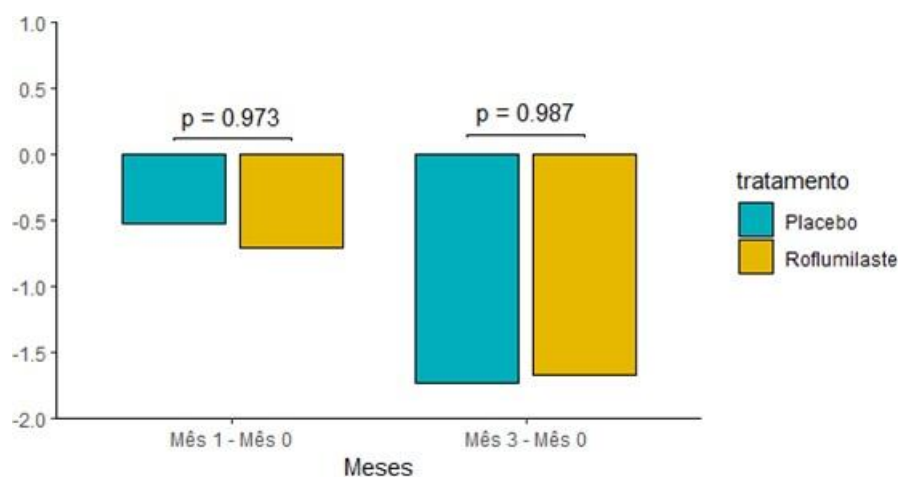


Figura 5 - Variação média do SGRQ total entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

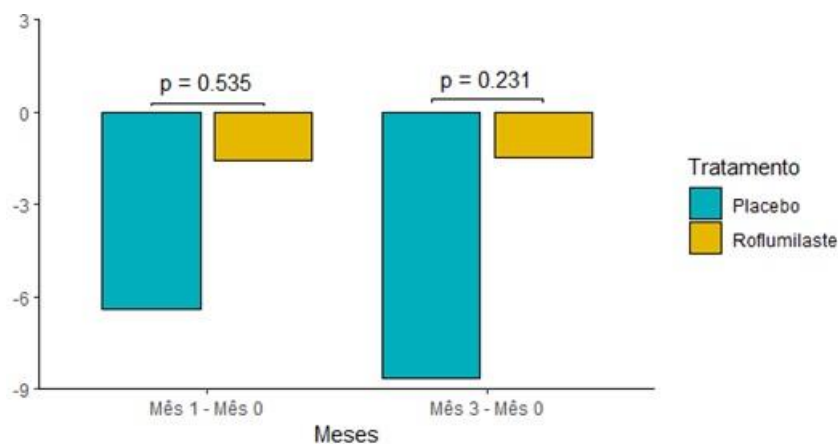


Figura 6 - Variação média do SGRQ no domínio sintomas entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

Com relação ao QOL-B, houve melhora de 10 ± 25 pontos no domínio funcionamento social nos pacientes durante o uso de roflumilaste ao final do terceiro mês de avaliação comparado com a visita inicial (Figura 3) ($p = 0.029$). Escores mais altos representam menos sintomas e melhor qualidade de vida. Esta diferença também é clinicamente significativa, visto que variações maiores ou iguais a 8 pontos neste questionário são clinicamente significantes. Houve ainda melhora de 12 ± 19 pontos no domínio vitalidade e 10 ± 25 pontos no domínio de sintomas respiratórios ao final de três meses de uso de roflumilaste (Figuras 7 a 9 respectivamente), estes, no entanto, sem significância. Não houve diferença nos demais quesitos (Tabela 3 e Figuras 10 a 14).

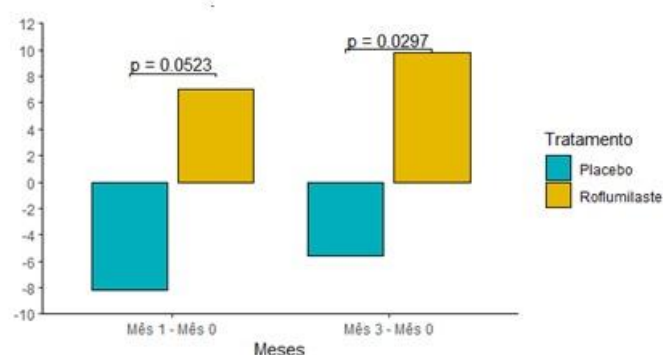


Figura 7 - Variação média do QOL-B no domínio funcionamento social entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

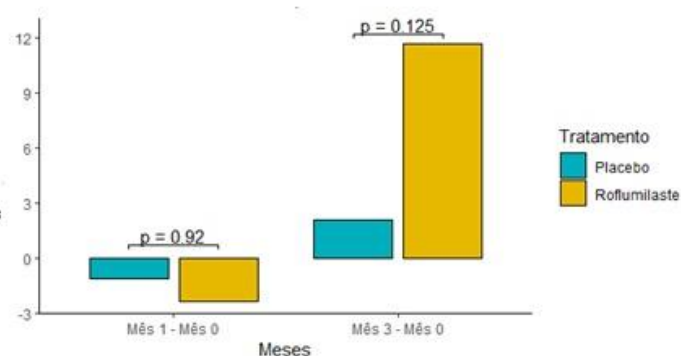


Figura 8 - Variação média do QOL-B no domínio vitalidade entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

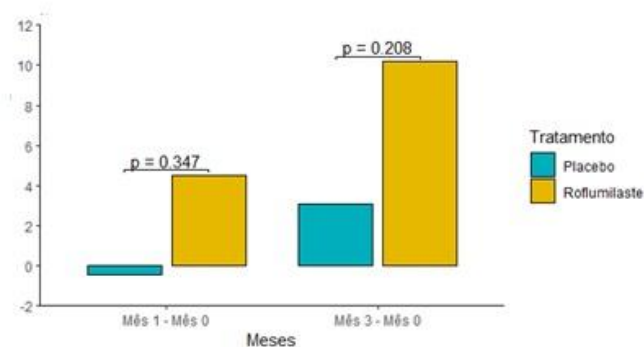


Figura 9 - Variação média do QOL-B no domínio sintomas respiratórios entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

Tabela 3 - Avaliação da qualidade de vida medida pelo QOL-B (domínios funcionamento físico, função, vitalidade, emocional, funcionamento social, impacto do tratamento, percepção de saúde e sintomas respiratórios) ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo

	Semana 0 N = 22	Semana 4 N = 22	Semana 12 N = 22	Delta semanas 0-12 N = 22
Placebo				
Funcionamento físico	29 (23)	28 (23)	24 (17)	-7 (22)
Função	49 (20)	47 (25)	54 (23)	5 (19)
Vitalidade	46 (20)	47 (25)	49 (23)	2 (23)
Emocional	69 (25)	69 (27)	68 (27)	-2 (20)
Funcionamento social	49 (28)	43 (29)	45 (27)	-6 (23)
Impacto do tratamento	70 (26)	65 (19)	68 (29)	-3 (14)
Percepção de saúde	38 (19)	43 (22)	44 (19)	5 (12)
Sintomas respiratórios	53 (20)	53 (18)	57 (16)	3 (18)
Roflumilaste				
Funcionamento físico	34 (26)	32 (21)	37 (23)	4 (14)
Função	57 (28)	58 (30)	61 (23)	5 (16)
Vitalidade	46 (26)	46 (22)	58 (22)	12 (19)
Emocional	67 (28)	68 (30)	69 (25)	1 (14)
Funcionamento social	43 (29)	54 (26)	53 (26)	10 (25)
Impacto do tratamento	71 (19)	67 (26)	74 (23)	3 (19)
Percepção de saúde	44 (24)	49 (24)	51 (23)	7 (19)
Sintomas respiratórios	55 (19)	62 (18)	65 (19)	10 (17)

QOL-B: Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis

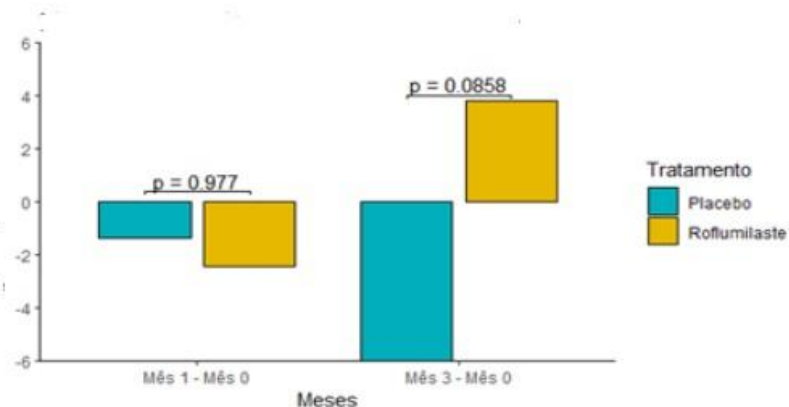


Figura 10 - Variação média do QOL-B no domínio físico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

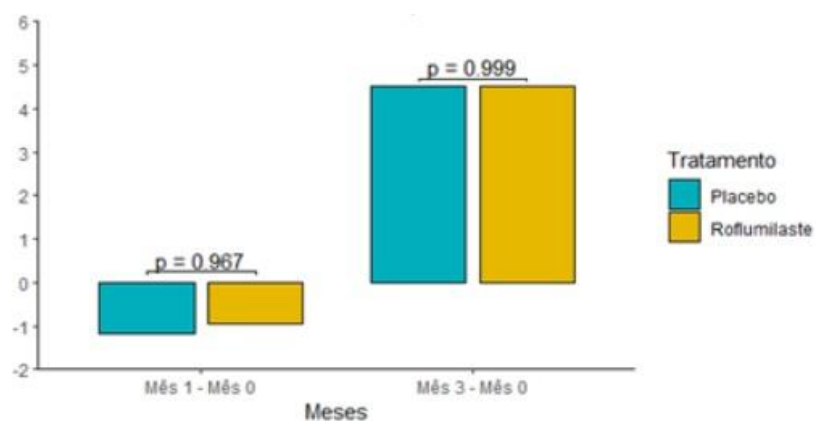


Figura 11 - Variação média do QOL-B no domínio função entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

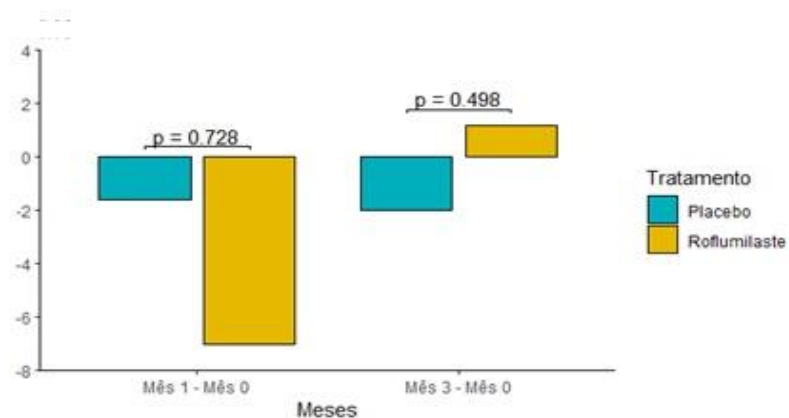


Figura 12 - Variação média do QOL-B no domínio emocional entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

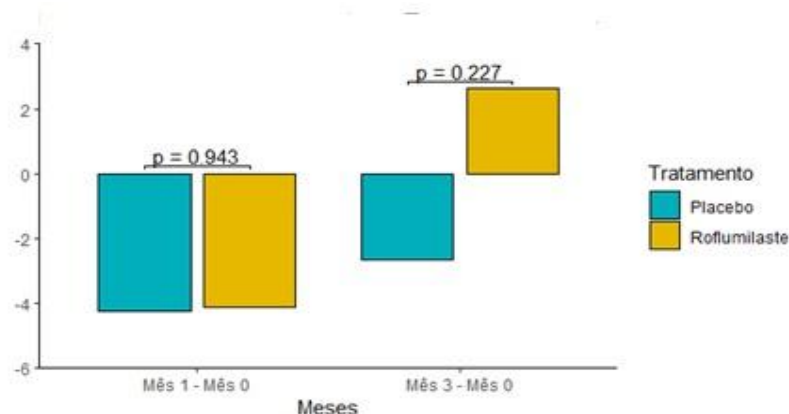


Figura 13 - Variação média do QOL-B no domínio impacto do tratamento entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

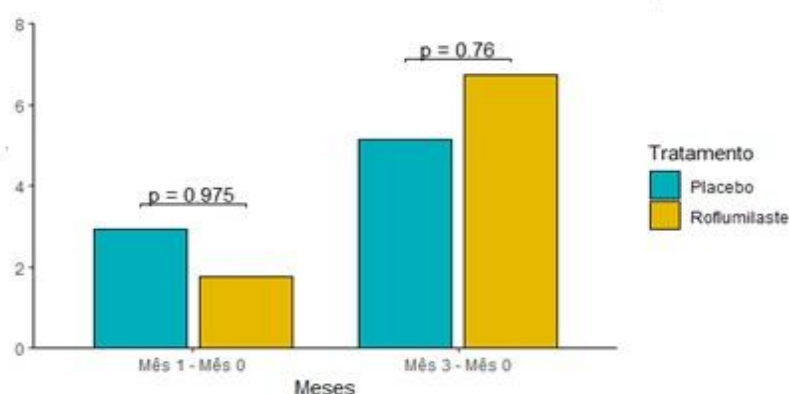


Figura 14 - Variação média do QOL-B no domínio percepção de saúde entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

No questionário BHQ houve aumento de 3 ± 8 pontos no grupo placebo e também 3 ± 9 pontos após 12 semanas de uso tanto do placebo quanto do roflumilaste, porém sem significâncias estatísticas (Tabela 4 e Figura 15). Este questionário não tem variação mínima clinicamente significativa e quanto maior o valor, melhor é qualidade de vida.

Tabela 4 - Avaliação da qualidade de vida medida pelo BHQ ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo

	Semana 0 N = 22	Semana 4 N = 22	Semana 12 N = 22	Delta semanas 0-12 N = 22
Placebo				
BHQ	52 (10)	53 (8)	56 (8)	3 (8)
Roflumilaste				
BHQ	57 (12)	57 (11)	60 (11)	3 (9)

BHQ: *Bronchiectasis Healthy Questionnaire*.

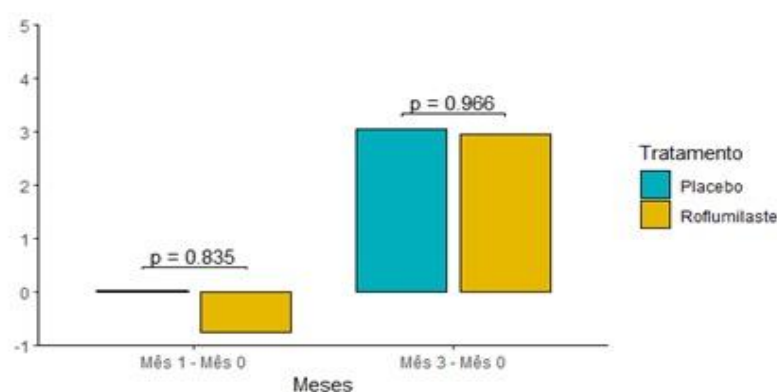


Figura 15 - Variação média do BHQ entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

No LCQ não foram observadas mudanças significantes ao final de 12 semanas de uso de roflumilaste ou placebo (Tabela 5 e Figuras 16 a 19). Este questionário não apresenta variação mínima clinicamente relevante e quanto maior a pontuação, menor influência da tosse na qualidade de vida do paciente.

Também não foi observada diferença no CAT neste estudo (Tabela 6 e Figura 20). Quanto maior o valor obtido no CAT, mais sintomático é o paciente e uma variação de 2 pontos é clinicamente significante.

Tabela 5 - Avaliação da qualidade de vida medida pelo LCQ (domínios físico, psicológico, social e total) ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo

	Semana 0 N = 22	Semana 4 N = 22	Semana 12 N = 22	Delta semanas 0-12 N = 22
Placebo				
Físico	4.23 (1.19)	4.25 (1.07)	4.76 (1.01)	0.46 (1.39)
Psicológico	4.57 (1.69)	4.43 (1.57)	4.73 (1.56)	0.09 (1.26)
Social	5.05 (1.44)	4.86 (1.42)	5.52 (1.08)	0.40 (1.26)
Total	13.8 (3.8)	13.5 (3.8)	15.0 (3.3)	1.0 (3.3)
Roflumilaste				
Físico	4.38 (1.24)	4.68 (1.43)	4.81 (1.41)	0.44 (0.87)
Psicológico	4.76 (1.43)	4.72 (1.50)	5.09 (1.41)	0.33 (1.14)
Social	5.18 (1.58)	5.07 (1.67)	5.58 (1.39)	0.40 (1.39)
Total	14.3 (3.9)	14.5 (4.2)	15.5 (3.9)	1.17 (3.01)

LCQ: Leicester Cough Questionnaire.

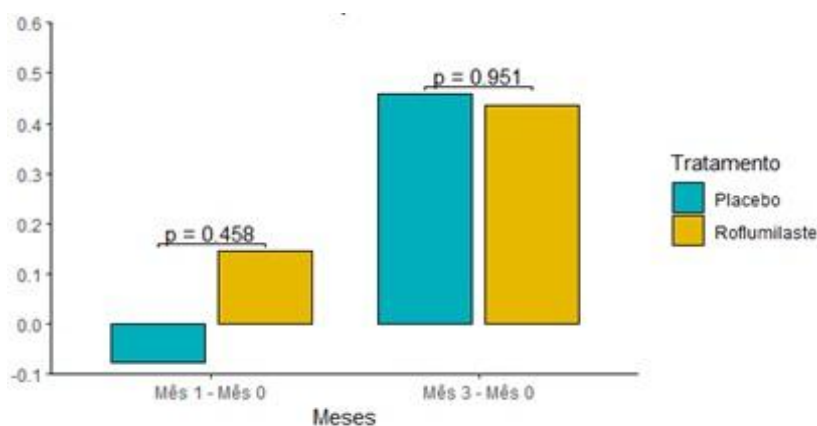


Figura 16 - Variação média do LCQ no domínio físico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

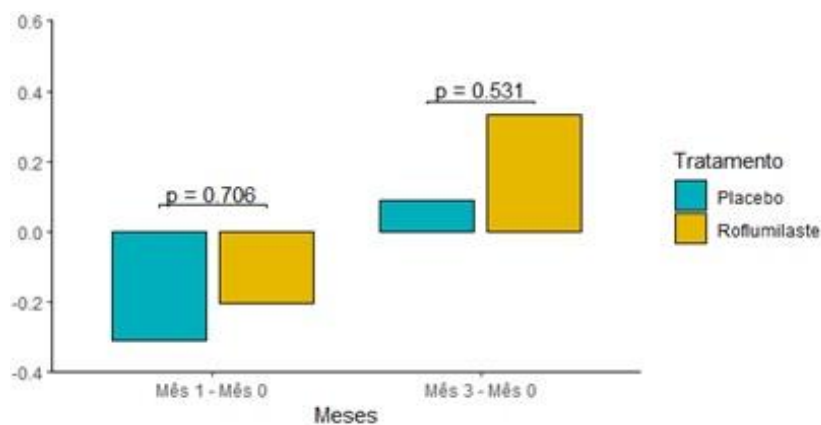


Figura 17 - Variação média do LCQ no domínio psicológico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

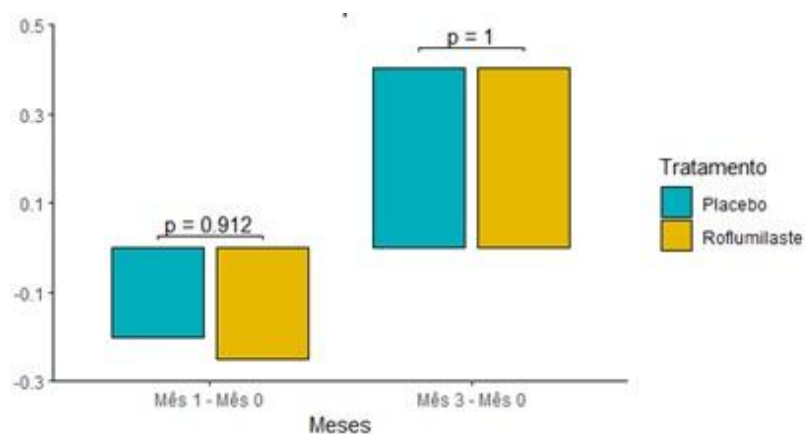


Figura 18- Variação média do LCQ no domínio social entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

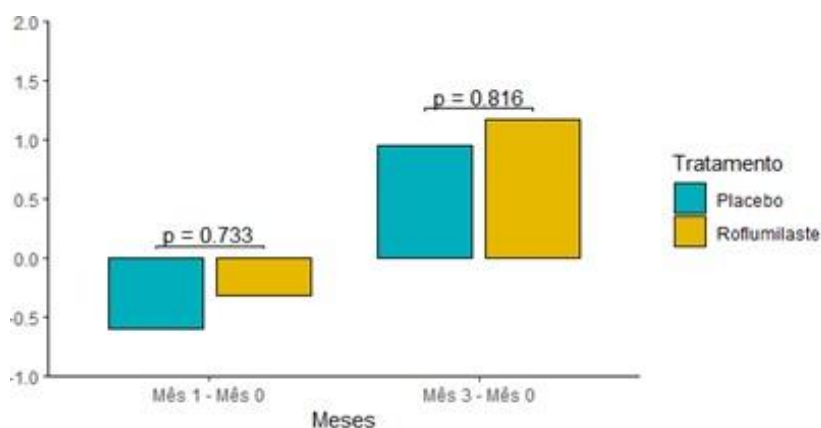


Figura 19 - Variação média do LCQ total entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

Tabela 6 - Avaliação da qualidade de vida medida pelo CAT ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo

	Semana 0 N = 22	Semana 4 N = 22	Semana 12 N = 22	Delta semanas 0-12 N = 22
Placebo				
CAT	24.2 (6.8)	24.2 (5.7)	22.7 (6.0)	-1.5 (5.8)
Roflumilaste				
CAT	22 (8)	22 (8)	21 (8)	-1.2 (3.9)

CAT: COPD Assesment Test

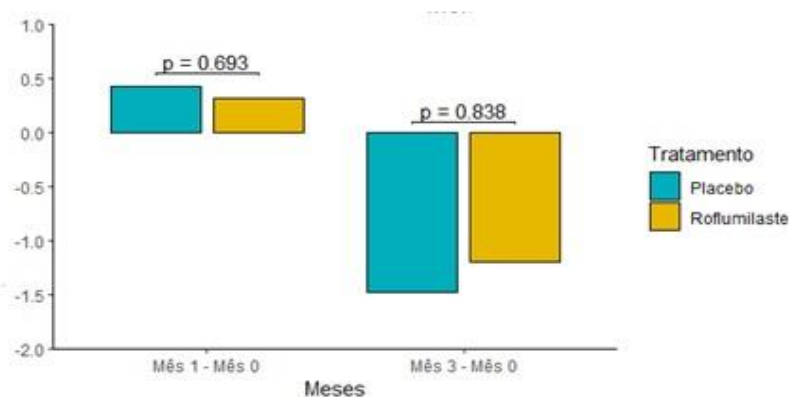


Figura 20 - Variação média do CAT entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

Com relação à função pulmonar, observou-se um ganho de 120 ± 220 mL nos pacientes após 12 semanas de uso de roflumilaste, enquanto durante o uso de placebo houve queda de 100 ± 160 mL no mesmo período de avaliação ($p = 0.007$). Referente ao VEF1, apesar de um ganho em torno de 40 ± 120 mL no grupo roflumilaste ao longo do estudo em contraste com uma queda de 40 ± 80 mL no grupo placebo, esta diferença não atingiu significância estatística ($p = 0.08$). Os dados podem ser observados na Tabela 7 e Figuras 21 a 24.

Tabela 7 - Avaliação da CVF (L e %) e do VEF1 (L e %) medida ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo

	Semana 0 N = 22	Semana 4 N = 22	Semana 12 N = 22	Delta Semanas 0-12 N = 22
Placebo				
CVF(L)	2.22 (0.73)	2.15 (0.70)	2.12 (0.67)	-0.10 (0.16)
CVF(%)	68 (10)	66 (11)	64 (11)	-2.7 (4.6)
VEF1(L)	1.21 (0.38)	1.14 (0.31)	1.14 (0.37)	-0.04 (0.08)
VEF1(%)	47 (9)	47 (8)	44 (9)	-1.3 (3.7)
Roflumilaste				
CVF(L)	2.19 (0.72)	2.14 (0.71)	2.14 (0.75)	0.12 (0.22)
CVF(%)	65 (12)	67 (13)	69 (12)	4.2 (7.1)
VEF1(L)	1.18 (0.37)	1.15 (0.34)	1.09 (0.28)	0.04 (0.12)
VEF1(%)	44 (11)	45 (11)	45 (10)	1.9 (5.5)

CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.

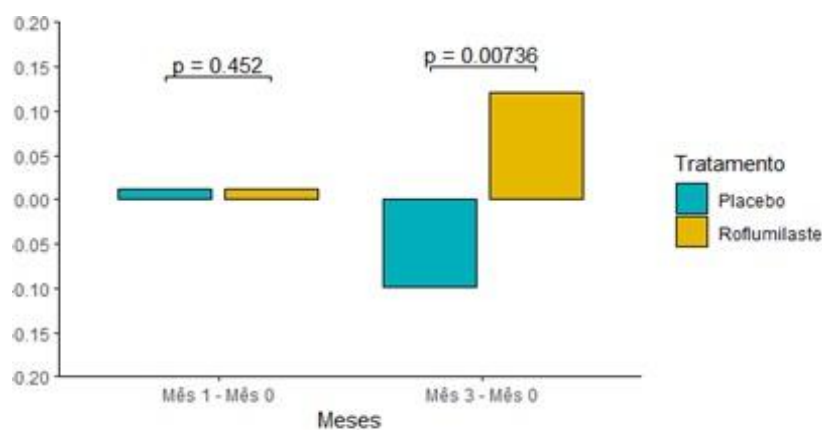


Figura 21 - Variação média do CVF em Litros entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

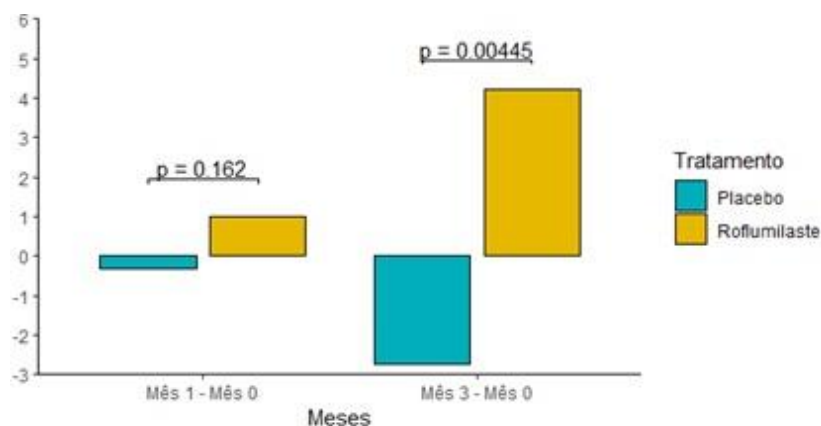


Figura 22 - Variação média do CVF percentual entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

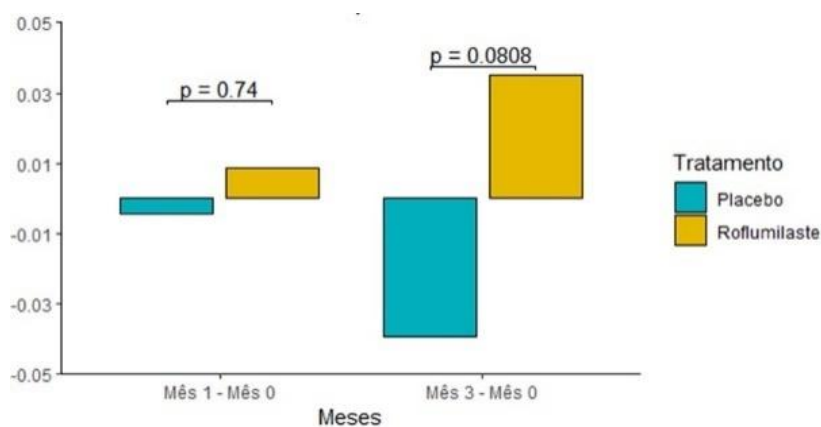


Figura 23 - Variação média do VEF1 em Litros entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

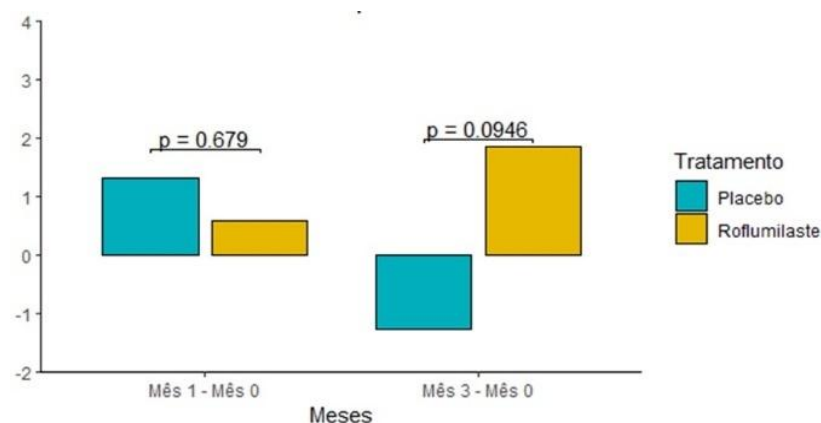


Figura 24 - Variação média do VEF1 percentual entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 1 mês e 3 meses

Como marcadores inflamatórios séricos, no grupo roflumilaste, houve aumento nos níveis de PCR ($1,7 \pm 9$) e fibrinogênio (27 ± 92) após 12 semanas de uso da medicação. Já no grupo placebo, observou-se uma leve redução nos níveis de PCR ($-0,3 \pm 3,9$) e fibrinogênio (-18 ± 83) no mesmo período estudado. Não houve, entretanto, significância estatística em ambos os marcadores (Tabela 8 e Figuras 25 e 26).

Tabela 8 - Avaliação dos marcadores inflamatórios PCR e fibrinogênio medidos ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo

	Semana 0 N = 22	Semana 12 N = 22	Delta semanas 0-12 N = 22
Placebo			
PCR	7.9 (6.4)	7.1 (5.8)	-0.3 (3.9)
Fibrinogênio	404 (92)	387 (73)	-18 (83)
Roflumilaste			
PCR	7 (9)	9 (9)	1.7 (9.0)
Fibrinogênio	376 (102)	403 (108)	27 (92)

PCR: Proteína C Reativa

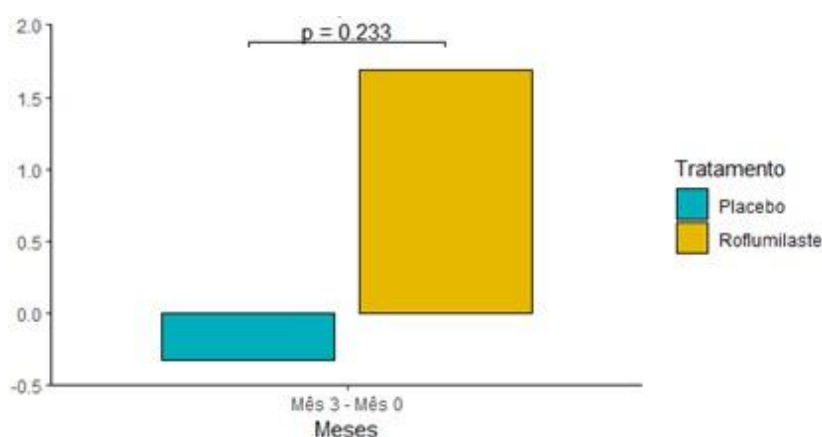


Figura 25 - Variação média do PCR sérico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 3 meses

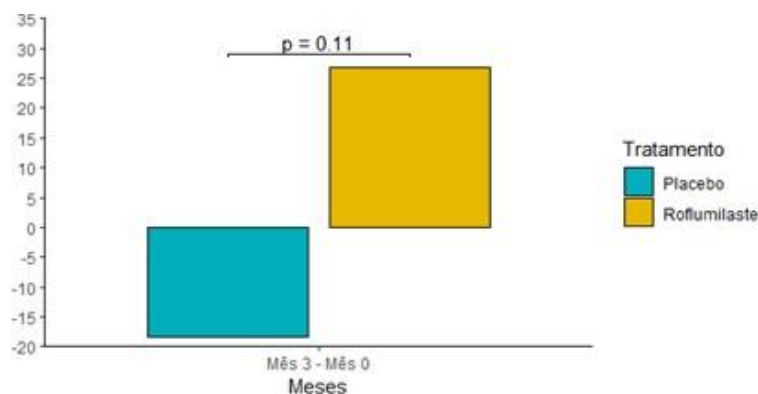


Figura 26 - Variação média do fibrinogênio sérico entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 3 meses

Na análise de muco, não houve diferença significativa nas interleucinas (IL) 4, 6, 8, 10, 17 e TNFalfa. Já com relação ao MUC5AC, análise das nossas amostras evidenciou redução média de $268 \pm 721 \text{ pg/mL}$ ($p = 0.041$) (Tabela 9 e Figura 27).

Tabela 9 - Avaliação de mucina e citocinas inflamatórias ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo

	Semana 0 N = 22	Semana 12 N = 22	Delta semanas 0-12 N = 22
Placebo			
MUC5AC	1,256 (852)	1,562 (1,056)	112 (1,277)
IL4	1.94 (1.57)	2.56 (2.30)	0.60 (2.36)
IL6	264 (602)	63 (186)	-251 (515)
IL10	7.21 (18.28)	2.47 (0.70)	-6 (20)
IL17	2.51 (0.82)	2.25 (1.23)	-0.22 (1.05)
TNF	129 (305)	101 (153)	-43 (216)
IL8	9,707 (7,358)	11,267 (6,970)	1,270 (10,278)
Roflumilaste			
MUC5AC	1,257 (781)	910 (707)	-268 (721)
IL4	2.04 (1.72)	1.63 (1.04)	-0.16 (1.93)
IL6	60 (196)	54 (185)	-3 (23)
IL10	2.60 (0.80)	2.61 (0.64)	-0.04 (0.78)
IL17	2.56 (1.29)	2.63 (1.23)	0.00 (1.22)
TNF	84 (80)	60 (69)	-18 (61)
IL8	8,909 (7,902)	6,923 (7,901)	-756 (9,318)

MUC: mucina; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral.

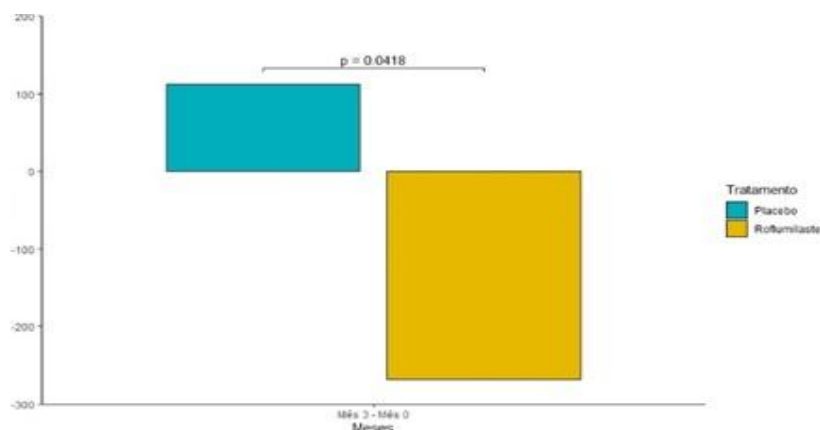


Figura 27 - Variação média do MUC5AC no escarro entre os grupos nas visitas iniciais e visitas com 3 meses

Diante do benefício do roflumilaste em variáveis funcionais pulmonares e na composição do muco avaliada pelos níveis de MUC5AC, realizamos a seguinte avaliação para checar se haveria correlação entre essas variáveis: dividimos os níveis de MUC5AC em alto e baixo, utilizando uma curva ROC. Quando avaliada pela curva ROC, o ponto de maior acurácia foi o valor de 382,5 para um ganho de pelo menos 50mL na CVF (AUC = 0,93). Utilizamos este valor para definir o ponto de corte entre valores altos de baixos do MUC5AC. Durante o uso de roflumilaste, observou-se que pacientes com MUC5AC basal mais baixo tiveram maior melhora na CVF ($p = 0,023$). Por outro lado, durante o uso de placebo, pacientes com níveis de MUC5AC mais elevados no escarro tiveram maior perda de CVF ao longo do acompanhamento. Estes mesmos pacientes, com níveis mais altos de MUC5AC, ao utilizarem roflumilaste, apresentaram uma resposta positiva: embora não tenham exibido um ganho expressivo de CVF, conseguiram reverter a perda observada durante o período com placebo (Figuras 28 a 31). A tendência foi confirmada na análise da curva GAM (Figuras 32 e 33).

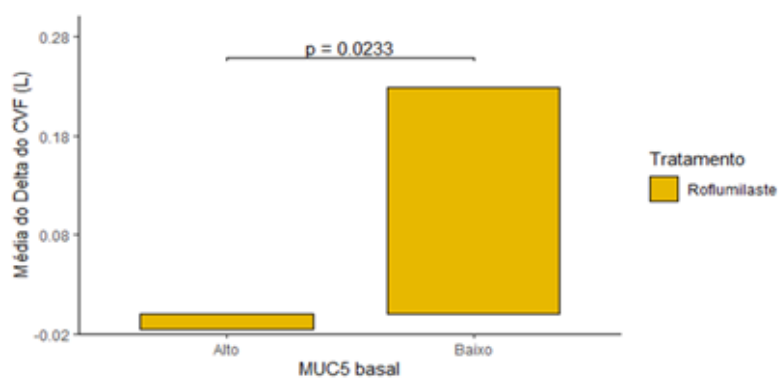


Figura 28 - Média do CVF (L) por tratamento e MUC5 basal

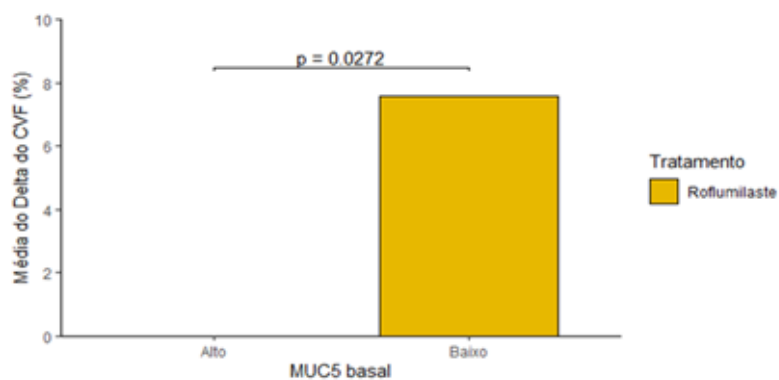


Figura 29 - Média do delta do CVF (%) por tratamento e MUC5 basal

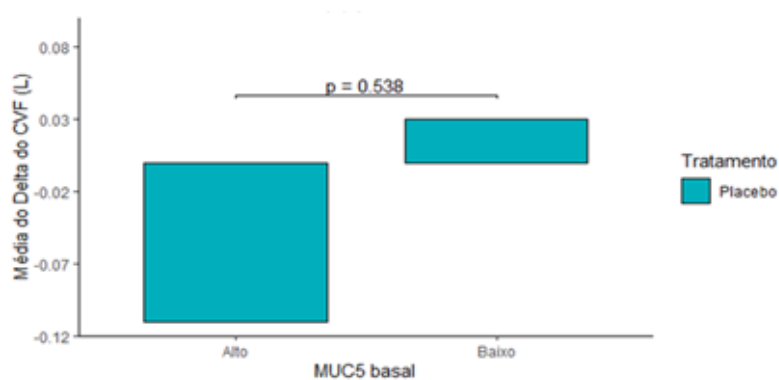


Figura 30 - Média do delta da CVF (L) por tratamento e MUC5 basal

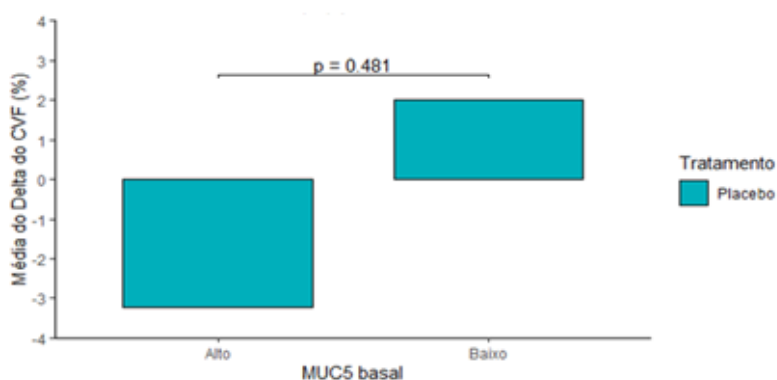


Figura 31 - Média do delta do CVF (%) por tratamento e MUC5 basal

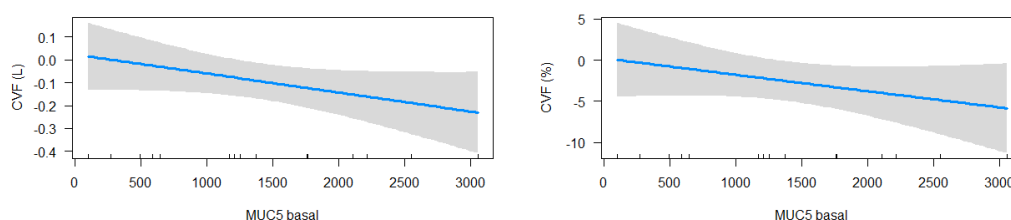


Figura 32 - Análise GAM correlacionando CVF ao MUC5 em uso de placebo

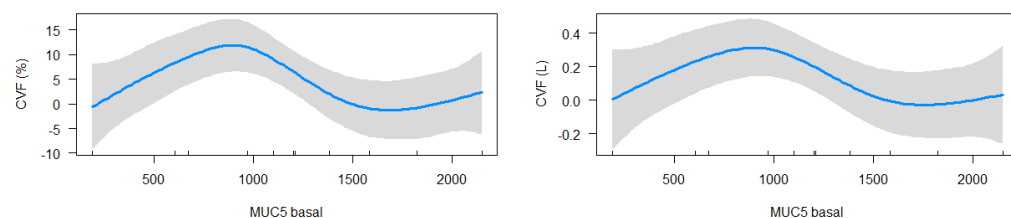


Figura 33 - Análise GAM correlacionando CVF ao MUC5 em uso de roflumilaste.

Durante as 12 semanas de uso de roflumilaste, 7 pacientes tiveram exacerbações, destes, 5 precisaram de internação hospitalar e 3 dos 7 descontinuaram o seguimento. Dos pacientes que não prosseguiram no estudo, dois foram por múltiplas exacerbações seguidas, sendo que um destes foi transplantado de pulmão, e o terceiro por complicações da doença de base em outro sítio. Já durante as 12 semanas de uso de placebo, 4 pacientes tiveram

exacerbações, nenhuma com necessidade de internação hospitalar ou descontinuidade de tratamento.

Após término das avaliações, 14 pacientes tiveram eventos adversos durante o uso do roflumilaste e 1 durante o uso de placebo. O evento adverso mais comum foi “fadiga, astenia e mal-estar”, 78,5%, seguido por “dor abdominal/diarreia”, 42,8%, e náuseas e vômitos, 14,3%. Houve 1 óbito de uma paciente no primeiro mês do uso de roflumilaste em decorrência de insuficiência cardíaca congestiva. Houve necessidade de suspensão do roflumilaste em um paciente devido a efeitos colaterais relacionados à droga.

Tabela 10 - Eventos adversos ao longo do estudo nos pacientes com bronquiectasias sob uso de roflumilaste e placebo eventos adversos

	Roflumilaste	Placebo
Qualquer evento adverso	16	1
Dor abdominal, diarreia	4	0
Fadiga, astenia e mal-estar	10	1
Náuseas e vômitos	1	0
Constipação	1	0
Eventos relacionados à droga (sintomas gerais e de TGI)	16	1
Eventos não relacionados à droga		
Exacerbações moderadas	7	4
Exacerbações graves	5	0
Óbito	1	0

TGI: trato gastrointestinal.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este ensaio clínico placebo controlado e cruzado não demonstrou melhora na qualidade de vida em paciente com bronquiectasia após o uso de roflumilaste por 3 meses. Foram utilizados diferentes instrumentos para avaliação deste desfecho tanto com questionários específicos para a doença em questão como para portadores de doenças pulmonares crônicas. Entretanto, pacientes sob uso de roflumilaste apresentaram ganho de função pulmonar significativo, medido pela CVF, assim como níveis reduzidos de MUC5AC no escarro. Além disso, níveis elevados de MUC5AC no escarro foram correlacionados com maior perda de função pulmonar ao longo do estudo, algo que pôde ser parcialmente revertido com o uso de roflumilaste.

Os pacientes do estudo quando usaram roflumilaste na dose de 500mcg por 12 semanas não tiveram melhora na qualidade de vida medida pelo SGRQ. Esse resultado está alinhado com o estudo anterior de Juthong et al., que avaliou 15 pacientes em uso de roflumilaste comparando com 15 pacientes em uso de placebo por 24 semanas, e também não mostrou diferença na qualidade de vida (pelo SGRQ) dos pacientes com bronquiectasias que utilizaram roflumilaste²³. De forma semelhante, quando avaliado em outra doença crônica das vias aéreas com predomínio de inflamação neutrofílica, o uso de roflumilaste não foi capaz de demonstrar melhora na qualidade de vida, apesar de outros benefícios clínicos comprovados como redução de exacerbações e ganho de função pulmonar. Quando avaliado o SGRQ nos pacientes com DPOC, foi observada melhora de 3,4 e 3,5 pontos com uso de roflumilaste nas doses de 250mcg e

500mcg respectivamente, porém este valor não é clinicamente significativo³⁵. Outro estudo em DPOC mostrou queda de 1,7 pontos com roflumilaste e 2,0 pontos no placebo, sem diferença entre os tratamentos; quando avaliados paciente com redução ≥ 4 (clinicamente significativa), o número de paciente foi maior no grupo placebo (308 contra 295)³⁶. Dessa forma, o uso de roflumilaste também não mostrou melhora na qualidade de vida dos pacientes com bronquiectasias, assim como não foi mostrado resultado positivo em paciente com DPOC.

No QOLB, houve melhora em relação do domínio social superior a 8 pontos, valor considerado clinicamente significativo para este instrumento. Embora este não seja o desfecho principal do estudo, o resultado de um desfecho secundário pode indicar alguma relevância clínica, especialmente por se tratar de um questionário específico para bronquiectasias²⁹. No entanto, não houve variação significativa nos demais domínios, assim como não foi observada mudança nos demais questionários de sintomas e qualidade de vida utilizados (BHQ, Leicester e CAT). Cabe ressaltar que estes questionários não foram avaliados nos demais estudos com uso roflumilaste. Tanto o QOLB quanto o BHQ são questionários específicos para bronquiectasias, enquanto o SGRQ, LCQ e CAT são questionários para doenças respiratórias em geral. Todos têm boa consistência interna, confiabilidade no reteste³⁷ e validação no Brasil. O fato de um dos questionários específicos ter demonstrado melhora após 12 semanas de uso de roflumilaste pode indicar benefício na qualidade de vida dos pacientes com bronquiectasias. Contudo, a ausência de melhora nos demais domínios e questionários limita a interpretação deste achado.

Nosso trabalho mostrou melhora significativa na CVF com uso de roflumilaste em relação ao placebo, o que pode indicar redução do aprisionamento aéreo, resultado da melhora na ventilação das vias aéreas de pequeno calibre. Este dado funcional pode ser explicado por um possível efeito anti-inflamatório do roflumilaste, que reduziria a secreção e a impactação mucoide na pequena via aérea. O achado de ganho de CVF é particularmente interessante visto que diversos estudos em pacientes com bronquiectasias não foram capazes de demonstrar benefício funcional semelhante de forma consistente^{38,39}. Com relação ao VEF1, houve um aumento no VEF1 de 40mL em média durante o uso de roflumilaste e redução de 40mL em média durante o uso de placebo, uma diferença média de 80mL ao final de 12 semanas de terapia, próximo dos 100mL, considerado a diferença mínima para ser clinicamente relevante para doenças respiratórias crônicas⁴⁰. Da mesma forma, o estudo que previamente testou roflumilaste em bronquiectasias mostrou tendência de melhora no VEF1, com aumento de 70mL após 24 semanas de terapia com roflumilaste, enquanto o grupo placebo teve perda de 10mL do VEF1 no mesmo período, entretanto, sem atingir significância estatística²³. Este efeito no VEF1 pode acontecer devido do efeito anti-inflamatório do roflumilaste bem como uma possível ação broncodilatadora em sinergia com LABA⁴¹.

Não foi observada diferença no nível sérico de proteína C reativa e fibrinogênio. Este dado por indicar a ausência de efeito anti-inflamatório sistêmico do roflumilaste, porém o número pequeno de paciente pode ter prejudicado a análise deste desfecho. Efeito sistêmico é visto com a azitromicina, por exemplo, medicação que também tem ação anti-inflamatória e mostrou redução de nível sérico de proteína C reativa em pacientes com

bronquiectasias¹⁰. Esta redução é importante pois o PCR assim como o fibrinogênio, estão relacionados a maior gravidade da doença e, o fibrinogênio ao maior risco de exacerbação em bronquiectásicos^{42,43}. Estes marcadores não foram avaliados no outro estudo com roflumilaste em bronquiectasia.

Nosso estudo também não observou alteração nas citocinas inflamatórias do escarro (IL4, IL6, IL8, IL10, IL17A e TNF α). Níveis mais altos de IL-1 β , IL-8 e TNF α estão relacionados à maior gravidade da doença com maior pontuação na escala de dispneia mMRC, menor VEF1 e escores FACED e E-FACED mais elevados⁴⁴. Além disso, há estudos que sugerem que a presença de algumas bactérias, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, na via aérea de pacientes com bronquiectasia estimula a produção de IL-17, o que, através da liberação de IL-8, estimula o processo inflamatório. Ainda nesta linha, há evidência in vitro de que o escarro de pacientes com bronquiectasia estimula a produção de IL-6 no epitélio brônquico normal, mediada pelo TNF α ⁴⁵. Um estudo de 2007 com paciente com DPOC mostrou redução dos níveis de IL-8 no escarro após 4 semanas do uso de roflumilaste ($p = 0,04$)²¹. Estas pesquisas mostram dados inflamatórios interessantes sobre o escarro de doentes com bronquiectasia e devem ser mais bem estudados no intuito de ampliar o entendimento fisiopatológico sobre a doença.

Um dado interessante obtido pelo nosso estudo foi a redução importante de MUC5AC. O muco da via aérea, que tem papel vital para a proteção do epitélio respiratório de partículas e patógenos inalados, consiste em 97% de água e 3% de componente sólido. A mucina, uma glicoproteína de alto peso molecular e com cadeia longa, corresponde a menos de 30% do componente sólido do escarro, seu aumento de forma geral altera a viscoelasticidade do muco

e, conseqüentemente, altera o clearance mucociliar. As duas principais mucinas sintetizadas são MUC5AC, produzido pelas células caliciformes do epitélio respiratório, e MUC5B produzido pelas células mucosas das glândulas submucosas⁴⁶. Segundo a teoria de “dois-géis”, elas se concentram na camada superficial do muco, que fica sobre a camada periciliar, majoritariamente composta por outras mucinas (MUC1, MUC4 e MUC16) e outras glicoproteínas. Esta camada periciliar tem uma pressão osmótica muito maior que a camada superficial (500Pa contra 100Pa), o que a torna mais hidratada e fluida, facilitando o movimento ciliar e promovendo o transporte para a camada de muco acima. Em indivíduos normais, há predominância de concentração de mucina MUC5B em relação à MUC5AC de 10:1⁴⁷. Estudos prévios mostraram predomínio do componente MUC5AC em pacientes asmáticos do que nos controles, enquanto o componente MUC5B predomina na mucina de pessoas saudáveis. Outro estudo mostrou elevadas concentrações de MUC5AC e MUC5B no escarro de pacientes com DPOC, e comparadas com indivíduos saudáveis era 6 vezes maior e 2 vezes maior, respectivamente, com relação MUC5AC/MUC5B aumentada. Quando a concentração de MUC5AC e MUC5B foi dividida em tercís, participantes com tercil mais alto tinham VEF1 significativamente menor comparado com participantes do tercil de menor concentração⁴⁸. Por último, a avaliação de escarro de indivíduos com bronquiectasias não-FC mostrou aumento de 17 vezes na concentração de MUC5AC e 6 vezes na concentração de MUC5B nestes pacientes em relação aos controles saudáveis⁴⁹. Um estudo in vitro mostrou que inibidores de PDE4 bloquearam o aumento de RNAm do MUC5AC e a expressão proteica induzida pelo fator de crescimento epitelial (EGF)⁵⁰. Dessa forma, a redução dos níveis

de MUC5AC no escarro dos pacientes do nosso estudo durante o uso de roflumilaste indica uma melhora especialmente na reologia do escarro.

Na análise da curva de *generalized additive model* (GAM), observou-se que pacientes com níveis de MUC5AC no escarro mais baixos tinham maior melhora de CVF durante o uso de roflumilaste do que os pacientes com MUC5AC muito elevados no escarro, enquanto durante o uso do placebo, os pacientes apresentaram piora da CVF quanto maior o MUC5AC basal. Esse dado pode indicar que pacientes com MUC5AC mais elevados estão tão inflamados que já não respondem satisfatoriamente a essa medicação. Ao passo que quanto mais inflamado o paciente está, maior é a tendência de piora da função pulmonar, com perda de CVF. O ganho de função pulmonar relacionado ao roflumilaste pode ocorrer por liberação de plugs mucosos em pequenas vias aéreas por melhora da reologia do muco e facilitando o clearance mucociliar.

Com relação às exacerbações, 6 pacientes tiveram eventos durante o uso de roflumilaste, sendo que dois deles com necessidade de internação hospitalar. Durante o uso de placebo, 4 pacientes tiveram exacerbação, nenhuma internação hospitalar. Juthong et al não mostrou diferença entre exacerbações no grupo roflumilaste com relação ao grupo placebo²³ nos pacientes com bronquiectasias, diferente do que acontece no DPOC, doença na qual há evidências de que o uso de roflumilaste reduz exacerbações. Estudos mostraram redução de exacerbações em 17% no grupo roflumilaste comparado com placebo⁵¹; redução de exacerbações moderadas e severas, com RR 0,806 (0,688-0,943) e, quando analisadas somente as exacerbações severas, houve redução de 24,3% no grupo roflumilaste ($p = 0,0175$), com RR 0,757 (0,601-0,952) e de 23,9% nas internações hospitalares por exacerbação ($p = 0,0209$),

com RR 0-761 (0,604-0,960)²². Em ambos os trabalhos, a população é de pacientes com perfil de bronquite crônica, que mais se beneficia do efeito da medicação⁵², e que se assemelha clínica e fisiopatologicamente com a bronquiectasia. Sendo assim, a medicação em questão pode estar relacionada à redução das exacerbações na bronquiectasia. Contudo, não foi possível fazer avaliação adequada desta variável uma vez que o desenho de estudo com tempo de intervenção curto não é o ideal para o desfecho de exacerbações. Além disso, pelo fato de o estudo ter sido feito durante a pandemia de COVID-19, o pode ter influenciado as exacerbações.

Com relação aos efeitos colaterais relacionados ao medicamento, optou-se por iniciar o tratamento com dose menor de 500mcg em dias alternados devido a evidência de que aumento gradual da dose, iniciando com 250mg por 1 mês, posteriormente aumentando para a dose habitual, leva a melhor tolerabilidade dos pacientes, com menor desistência do tratamento⁵³. Dessa forma, os efeitos relacionados ao medicamento foram aqueles já descritos na literatura. Houve um único caso de morte durante o uso de roflumilaste, porém não estava relacionada ao medicamento do estudo, mas sim a outras comorbidades de base da paciente. Nenhum novo efeito adverso relacionado ao roflumilaste foi identificado no estudo. Tivemos 8 perdas ao todo durante o estudo, 7 delas nos pacientes que começaram com roflumilaste e durante o uso desta medicação. Somente 1 deles, entretanto, deixou o estudo por não tolerar os efeitos colaterais da medicação, os demais seis foram pelos seguintes motivos: 1 perda de seguimento, 2 por exacerbações sequenciais, sendo que uma paciente foi transplantada do pulmão em decorrências dessas exacerbações, 1 óbito não relacionado, 1 pediu para se retirar por motivos

peçoais, 1 por múltiplas intenações em decorrência de outros problemas de saúde não relacionados ao pulmão. Este alto número de perdas, especialmente durante o uso do roflumilaste, foi a principal limitação do estudo. Ainda assim, vale ressaltar que a maioria das perdas não foram relacionadas a efeitos colaterais das medicações, tínhamos pacientes graves, exacerbadores e multimórbidos que acabaram tendo que interromper o seguimento por razoes já citadas acima.

O estudo possui outras limitações. O pequeno tamanho pode ter impactado na interpretação de desfechos exploratórios como o efeito do roflumilaste nos marcadores inflamatórios sistêmicos, citocinas nas vias aéreas e exacerbações pulmonares infecciosas. Além disso, houve dificuldade de recrutar e seguir paciente pneumopatas graves durante a pandemia de COVID-19 para uma pesquisa clínica. Como pontos positivos, temos a avaliação uma nova possibilidade de tratamento para uma doença que, até o momento, dispõe de poucas opções terapêuticas, apesar de estar sendo progressivamente mais estudada; e a avaliação de marcadores inflamatórios que ajudam a entender a fisiopatologia da doença e da ação da medicação em questão, especialmente no contexto atual, em que a bronquiectasia tem sido considerada cada vez mais uma doença inflamatória ao invés de uma doença infecciosa¹⁸.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O roflumilaste não mostrou melhora na qualidade de vida medida pelo SGRQ em pacientes com bronquiectasia no presente estudo. No entanto, houve evidências de ação na qualidade das secreções das vias aéreas com impacto significativo na função pulmonar, sobretudo na CVF. Esta melhora se correlacionou com benefícios do roflumilaste sobre a composição do muco desses pacientes bronquiectásicos que possuem secreções mais espessas e com níveis aumentados de MUC5AC, sugerindo uma ação potencial na melhora de impactação mucoide distal nas vias aéreas desses pacientes. Esta medicação pode se mostrar útil no tratamento da bronquiectasia, doença ainda com poucas opções terapêuticas, porém mais estudos com um maior número de pacientes e mais tempo de seguimento são necessários para avaliar esse possível efeito e a aplicabilidade na prática clínica desta medicação.

7 ANEXOS

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DO HOSPITAL SAINT GEORGE NA DOENÇA RESPIRATÓRIA (SGRQ)

Paciente: _____

Este questionário nos ajuda a compreender até que ponto a sua dificuldade respiratória o perturba e afeta a sua vida. Nós o utilizamos para descobrir quais os aspectos da sua doença que causam mais problemas. Estamos interessados em saber o que você sente e não o que os médicos, enfermeiras e fisioterapeutas acham que você sente. Leia atentamente as instruções. Esclareça as dúvidas que tiver. Não perca muito tempo nas suas respostas.

Parte 1

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

- Obs.: Assinale um só quadrado para as questões de 01 a 08:

	Maioria dos dias na semana (5-7 dias)	Vários dias na semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1) durante os últimos 3 meses tossi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) durante os últimos 3 meses tive catarro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) durante os últimos 3 meses tive falta de ar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) durante os últimos 3 meses tive "chiado no peito"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Mais de 3	3	2	1	nenhuma
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6) Quanto tempo durou a pior dessas crises? (passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	Menos de 1 dia
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	Quase todos os dias	Todos os dias
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8) Se você tem “chiado no peito”, ele é piora de manhã?

Não	Sim
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Parte 2

- Seção 1

A) Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É o meu maior problema	Me causa muitos problemas	Me causa alguns problemas	Não me causa problema nenhum
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

minha doença respiratória me obrigou a parar de trabalhar	<input type="checkbox"/>
minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	<input type="checkbox"/>
minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu trabalho	<input type="checkbox"/>

- Seção 2

As perguntas abaixo referem-se às atividades que normalmente têm provocado falta de ar em você nos últimos dias.

Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
sentado/a ou deitado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
tomando banho ou vestindo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
caminhando dentro de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
caminhando em terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
subindo um lance de escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
subindo ladeiras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
minha tosse me causa dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
minha tosse me cansa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
tenho falta de ar quando falo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
tenho falta de ar quando dobro o corpo para frente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
minha tosse ou falta de ar perturba meu sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
fico exausto/a com facilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise da ajuda de alguém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
fazer exercício é arriscado para mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
tudo o que faço parece ser um esforço muito grande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Seção 5

A) Perguntas sobre a sua medicação. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, de acordo com o seu caso: (passe para a Seção 6 se não toma medicamentos)

	Sim	Não
minha medicação não está me ajudando muito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
minha medicação interfere muito com o meu dia-a-dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Seção 6

As perguntas seguintes se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim se pelo menos uma parte da frase corresponde ao seu caso; se não, assinale Não.

	Sim	Não
levo muito tempo para me lavar ou me vestir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho da casa, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
se estou apressado/a ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldades para fazer atividades como: carregar grandes pesos, fazer “cooper”, andar muito rápido ou nadar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: trabalho manual pesado, correr, nadar rápido ou praticar esportes muito cansativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Seção 7

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória no seu dia-a-dia: (não se esqueça que Sim só se aplica ao seu caso quando você não puder fazer essa atividade devido à sua doença respiratória).

	Sim	Não
praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
fazer o trabalho da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sair da cama ou da cadeira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

– Passear a pé ou passear com o seu cachorro

– fazer o trabalho doméstico ou jardinagem

– ter relações sexuais

– ir à igreja, bar ou a locais de diversão

– sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro

– visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer:

C) Assinale com um “x” somente a resposta que melhor define a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

– não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
– me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
– me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
– me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>

Obrigado por responder ao questionário. Antes de terminar, verifique se você respondeu a todas as perguntas.

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE LEICESTER SOBRE TOSSE

Paciente: _____

Este questionário foi desenvolvido para avaliar o impacto da tosse sobre diversos aspectos da sua vida. Leia cada pergunta cuidadosamente e CIRCULE o número da resposta que melhor se aplica a você. Por favor responda TODAS as perguntas, da maneira mais honesta possível.

1. Nas últimas 2 semanas, você sentiu dor no peito ou no estômago em consequência da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

2. Nas últimas 2 semanas, você se incomodou pela produção de escarro (catarro) quando você tossiu?

1 Todas as vezes	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes	4 Algumas vezes	5 Ocasionalmente	6 Raramente	7 Nunca
---------------------	------------------------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------	------------

3. Nas últimas 2 semanas, você se cansou por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

4. Nas últimas 2 semanas, você sentiu que tinha controle sobre sua tosse?

1 Nenhum tempo	2 Quase nenhum tempo	3 Pouco tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Uma boa parte do tempo	6 A maior parte do tempo	7 O tempo todo
-------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

5. Com que frequência durante as últimas 2 semanas você se sentiu envergonhado por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

6. Nas últimas 2 semanas, minha tosse me deixou ansioso.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

7. Nas últimas 2 semanas, minha tosse interferiu no meu trabalho, ou em outros afazeres diários.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

8. Nas últimas 2 semanas, eu senti que minha tosse interferiu no prazer de aproveitar minha vida.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

9. Nas últimas 2 semanas, a exposição a cheiro de tinta ou fumaça me fez tossir.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

10. Nas últimas 2 semanas, sua tosse atrapalhou o seu sono?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

11. Nas últimas 2 semanas, quantas vezes ao dia você teve crises de tosse?

1 Tempo todo (continuamente)	2 A maior parte das vezes durante o dia	3 Várias vezes durante o dia	4 Algumas vezes durante o dia	5 Ocasionalmente durante o dia	6 Raramente	7 Nunca
---------------------------------	--	---------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------	------------

12. Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir frustrado.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

13. Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir “de saco cheio”.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

14. Nas últimas 2 semanas, você apresentou rouquidão em consequência de sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

15. Nas últimas 2 semanas, mesmo com sua tosse, você teve muita energia?

1 Nenhum tempo	2 Quase nenhum tempo	3 Pouco tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Uma boa parte do tempo	6 A maior parte do tempo	7 O tempo todo
-------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

16. Nas últimas 2 semanas, você se preocupou que sua tosse pudesse indicar uma doença grave?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

17. Nas últimas 2 semanas, você se preocupou que outras pessoas pensassem que havia algo errado com você, por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

18. Nas últimas 2 semanas, minha tosse interrompeu conversas ou telefonemas.

1 Todas as vezes	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes	4 Algumas vezes	5 Ocasionalmente	6 Raramente	7 Nunca
---------------------	------------------------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------	------------

19. Nas últimas 2 semanas, eu sinto que minha tosse aborreceu meu companheiro(a), família ou amigos.

1 Toda vez que eu tusso	2 A maior parte das vezes que eu tusso	3 Várias vezes quando eu tusso	4 Algumas vezes quando eu tusso	5 Ocasionalmente quando eu tusso	6 Raramente	7 Nunca
----------------------------	---	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	----------------	------------

ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO DOBRE QUALIDADE DE VIDA (QOL-B)

Entender o impacto de sua doença e dos tratamentos na sua rotina diária pode ajudar o médico a acompanhar a sua saúde e ajustar seus tratamentos. Por este motivo, preparamos um questionário sobre a qualidade de vida especialmente para pessoas que têm bronquiectasia. Obrigado pela sua boa vontade em responder a este questionário.

Instruções: As perguntas seguintes são sobre o que você acha do seu estado de saúde atual. Estas informações vão nos ajudar a entender melhor como você se sente na sua rotina diária. Responda a todas as perguntas. Não há respostas certas ou erradas! Se você não tem certeza de como responder, escolha a resposta mais parecida com a sua situação.

SEÇÃO I – Qualidade de vida (marque o quadrado que indique sua resposta)

Durante a semana passada, até que ponto você teve dificuldade para:

	Muita dificuldade	Dificuldade moderada	Pouca dificuldade	Não tive dificuldade
1. Realizar atividades físicas intensas, como jardinagem, tarefas domésticas ou exercícios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Andar tão rápido quanto os outros (família, amigos, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Carregar objetos pesados, como livros, compras de mercado ou sacolas de compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Subir um andar de escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante a semana passada, indique quantas vezes:

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Nunca
5. Você se sentiu bem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Você se sentiu cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Você se sentiu ansioso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Você se sentiu bem disposto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Você se sentiu exausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Você se sentiu triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Você se sentiu deprimido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

No momento, você está fazendo algum tratamento (como medicamentos orais ou inalatórios, dispositivo de PEP (Pressão Expiratória Positiva) ou Flutter®, fisioterapia no peito ou Vest®) para bronquiectasia?

☐ Sim ☐ Não (Siga para a questão 15 abaixo)

Faça um círculo no número que indica a sua resposta. Escolha apenas uma resposta para cada pergunta.

12. Até que ponto seus tratamentos para a bronquiectasia dificultam a sua rotina diária?

1. Nem um pouco
2. Um pouco
3. Mais ou menos
4. Muito

13. No momento, quanto tempo você gasta por dia com seus tratamentos para a bronquiectasia?

1. Muito
2. Uma quantidade moderada
3. Um pouco
4. Quase nada

14. Quanta dificuldade você tem para encontrar tempo para os seus tratamentos para a bronquiectasia todos os dias?

1. Nem um pouco
2. Um pouco
3. Mais ou menos
4. Muita

Faça um círculo no número que indica a sua resposta. Escolha apenas uma resposta para cada pergunta.

15. Na sua opinião, como está a sua saúde no momento?

1. Excelente
2. Boa
3. Razoável
4. Ruim

Selecione o quadrado que indica a sua resposta.

Pensando em sua saúde durante a semana passada, indique até que ponto cada frase é verdadeira para você.

	Completamente verdadeira	Verdadeira na maior parte	Um pouco verdadeira	Nem um pouco verdadeira	
16. Eu tenho que limitar atividades físicas intensas, como caminhar ou fazer exercícios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17. Eu tenho que ficar em casa mais do que eu quero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18. Eu fico preocupado de chegar perto de outras pessoas que estão doentes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Não se aplica a mim
19. É difícil ter intimidade com um parceiro (beijos, abraços, atividade sexual)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Eu levo uma vida normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
21. Estou preocupado que a minha saúde vai piorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
22. Eu acho que a minha tosse incomoda os outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
23. Muitas vezes eu me sinto solitário	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
24. Eu me sinto bem de saúde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
25. É difícil fazer planos para o futuro (férias, ir aos eventos familiares, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
26. Eu me sinto envergonhado quando estou tossindo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Faça um círculo no número ou marque com um 'x' o quadrado que indica a sua resposta.

Durante a semana passada:

27. Até que ponto você teve dificuldade em manter o ritmo do seu trabalho, das suas tarefas domésticas ou de outras atividades diárias?

1. Você não teve dificuldades em manter o ritmo das suas atividades
2. Você tem conseguido manter o ritmo das suas atividades, mas tem sido difícil
3. Você não tem conseguido manter o ritmo das suas atividades
4. Você não tem conseguido realizar nenhuma dessas atividades

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Nunca
28. Quantas vezes a bronquiectasia atrapalha na realização dos seus objetivos de trabalho, familiares, tarefas domésticas ou pessoais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SEÇÃO II – Sintomas respiratórios(favor marcar a opção que indica sua resposta)*Indique como você se sentiu durante a semana passada:*

	Muita	Uma quantidade moderada	Um pouco	Nem um pouco
29. Você sentiu congestão no peito?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Você teve tosse durante o dia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Você teve que escarrar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32. Na maioria das vezes, a cor do seu escarro tem sido:

- ☐ Transparente
☐ De transparente até amarelo
☐ Verde-amarelado
☐ Castanho-escuro
☐ Verde com um pouco de sangue
☐ Não sei

Quantas vezes durante a semana passada:

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Nunca
33. Você teve falta de ar com esforço físico mais intenso, como trabalho doméstico, pequenos reparos na casa ou jardinagem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Você tinha chiado no peito quando respirava?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Você teve dor no peito?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Você sentiu falta de ar enquanto falava?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Você acordou durante a noite porque você estava tossindo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verifique se você respondeu a todas as perguntas.

OBRIGADA PELA SUA COLABORAÇÃO

ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO DE SAÚDE BRONQUIECTASIA (BHQ)

Este questionário é projetado para avaliar como a bronquiectasia afeta sua vida. Leia cada pergunta cuidadosamente e responda SELECIONANDO a resposta que melhor se aplica a você. É importante que você responda todas as perguntas da forma mais honesta possível.

INFORMAÇÃO DO PACIENTE:

Nome.....

Data de Nascimento.....

Número de identificação Hospitalar.....

1. Nos últimos 14 dias eu fiquei cansado:

- (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo
(4) Parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Raramente (7) Nunca

2. Nos últimos 14 dias, eu me senti muito mais lento para fazer as coisas que outras pessoas da minha idade:

- (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo
(4) Parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Raramente (7) Nunca

3. Nos últimos 14 dias, eu me senti ansioso:

- (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo
(4) Parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Raramente (7) Nunca

4. Nos últimos 14 dias, meu peito está limpo:

- (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo
(4) Parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Raramente (7) Nunca

5. Nos últimos 14 dias, me senti envergonhado por causa do meu catarro (expectoração):

- (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo
(4) Parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Raramente (7) Nunca

6. Nos últimos 14 dias, eu senti falta de ar:

- (1) Todo o tempo (2) A maior parte do tempo (3) Uma boa parte do tempo
(4) Parte do tempo (5) Uma pequena parte do tempo (6) Raramente (7) Nunca

7. Nos últimos 14 dias, o meu sono foi interrompido por causa da bronquiectasia:

- (1) Toda noite (2) A maioria das noites (3) Várias noites
(4) Algumas noites (5) Ocasionalmente (6) Raramente (7) Nunca

8. Nos últimos 14 dias, eu tive ataques de tosse:

- (1) Todos os dias (2) A maioria dos dias (3) Vários dias
(4) Alguns dias (5) Ocasionalmente (6) Raramente (7) Nunca

9. Nos últimos 14 dias, meu catarro (escarro) tinha sangue:

- (1) Toda vez (2) A maioria das vezes (3) Várias vezes
(4) Às vezes (5) Ocasionalmente (6) Raramente (7) Nunca

10. Nos últimos 12 meses, fiz uso de antibióticos para tratar uma crise de infecção

- pulmonar: (1) Mais de cinco vezes (2) Cinco vezes (3) Quatro vezes
(4) Três vezes (5) Duas vezes (6) Uma vez (7) Nenhuma vez

Obrigado por completar este questionário!

ANEXO 5 – TESTE DE AVALIAÇÃO DA DPOC (CAT)

Este questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional de saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) causa no seu bem-estar e no seu dia-a-dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional de saúde para ajudar a melhorar a gestão da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento. Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descreve presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ Estou muito triste

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	0 1 2 3 4 5	Tenho tosse o tempo todo	
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	0 1 2 3 4 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	
Não sinto nenhuma pressão no peito	0 1 2 3 4 5	Sinto uma grande pressão no peito	
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	0 1 2 3 4 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	0 1 2 3 4 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	0 1 2 3 4 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	
Durmo profundamente	0 1 2 3 4 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	
Tenho muita energia (disposição)	0 1 2 3 4 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	
PONTUAÇÃO TOTAL			

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logótipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

ANEXO 6 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Efeito do roflumilaste na qualidade de vida, função pulmonar e características do muco em pacientes com bronquiectasias não fibrose cística: estudo *cross-over*, unicêntrico, duplo cego e placebo controlado

Pesquisador principal - Rodrigo Abensur Athanazio

Departamento/Instituto - Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Convidamos o (a) Sr. (Sra.) _____ para participar desta pesquisa que tem por objetivo analisar o efeito do roflumilaste em pacientes com bronquiectasias, avaliando a qualidade de vida por meio de questionários além da avaliação da função do pulmão (espirometria) e de exames laboratoriais (escarro e sangue).

Os pacientes que aceitarem participar deste estudo serão acompanhados durante 26 semanas e divididos em 2 grupos: o primeiro começa recebendo roflumilaste e o segundo recebe placebo (comprimidos semelhantes ao medicamento em estudo porém sem ação farmacológica reconhecida). Após um período de 12 semanas as medicações são suspensas durante 2 semanas e ocorrerá a troca dos comprimidos: o grupo que recebeu roflumilaste passa a receber placebo e vice-versa. A segunda etapa de seguimento também tem duração de 12 semanas. Durante o estudo, os pacientes serão avaliados em um mês após o início da medicação e ao final de cada período. Além disso, serão feitos contato telefônicos uma semana após o início da medicação. Serão ao todo 6 visitas presenciais e 2 contatos telefônicos. Em nenhuma das fases o paciente ou o pesquisador saberão qual medicamento está sendo utilizado, também não será

Rubrica pesquisador

Rubrica paciente

revelado ao final do estudo. Durante as visitas serão aplicados questionários para avaliação de qualidade de vida. Além disso, na primeira e na última avaliação de cada período serão realizados exames para avaliação da função do pulmão (espirometrias) e coletados exame de escarro e amostra de sangue para análise. A amostra de sangue será coletada através de uma picada de agulha em uma veia do braço.

O roflumilaste é um comprimido com ação anti-inflamatória já aprovado para uso na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Como efeitos colaterais mais comuns relacionados ao roflumilaste, observam-se perda de peso, redução do apetite, náusea, dor abdominal e diarreia. Aparecem em 1 a 10 % dos pacientes. Os possíveis efeitos colaterais serão avaliados em casa visita e também no contato telefônico. Em caso de efeitos adversos graves, o medicamento poderá ser suspenso, a depender da avaliação médica. Durante o estudo, a equipe médica estará disponível para atender potenciais complicações clínicas que os participantes do estudo venham a apresentar, não havendo custos para os sujeitos de pesquisa.

Como benefício, acreditamos que o medicamento testado poderá melhorar a qualidade de vida dos pacientes em questão, assim como melhora dos sintomas como tosse e quantidade de secreção.

A medicação não é estudada para uso em pacientes com bronquiectasia. No período do estudo você receberá toda a medicação que é utilizada habitualmente para o tratamento. Assim asseguramos que o uso do placebo não tem o risco de deixar você sem o tratamento adequado.

Após o término da pesquisa, os medicamentos serão suspensos (roflumilaste e placebo) e os participantes continuarão o seguimento clínico no ambulatório de bronquiectasias do Hospital das Clínicas, conforme faziam previamente, utilizando as medicações necessárias para cada caso e disponíveis na rede. Caso haja benefício comprovado do uso do medicamento para os pacientes envolvidos durante o estudo, a incorporação do mesmo ao guia farmacoterapêutico da instituição será solicitada pelos trâmites internos regulares. Ao término do estudo, todos pacientes envolvidos serão informados sobre os resultados do projeto após análise dos dados.

O material biológico (amostra de sangue e escarro) obtido para esta pesquisa serão usados apenas para as finalidades descritas no protocolo de pesquisa e no termo de consentimento livre e esclarecido. Após a conclusão do estudo, qualquer material remanescente será destruído de acordo com as boas práticas clínicas.

O participante convidado tem plena liberdade de se recusar a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de seguimento, sigilo e privacidade. O termo de consentimento tem duas vias, sendo que o participante terá posse de uma delas.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rodrigo Abensur Athanzio e investigadora secundária é a Dra Blenda Nunes Endlich que podem ser encontrados no Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas, endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, Cerqueira César, São Paulo, telefone 2661-5801, e-mail blendapneumologia@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Efeito do roflumilaste na qualidade de vida, função pulmonar e características do muco em pacientes com bronquiectasias não fibrose cística: estudo *cross-over*, unicêntrico, duplo cego e placebo controlado”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Rodrigo Abensur Athanzio) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento que foi feito em duas vias de igual teor e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

Rubrica pesquisador

Rubrica paciente

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Chalmers JD, Metersky M, Aliberti S, Morgan L, Fucile S, Lauterio M, McDonald PP. Neutrophilic inflammation in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2025 Apr 2;34(176):240179. doi: 10.1183/16000617.0179-2024
2. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, Smeeth L, Brown JS. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):186-93. doi: 10.1183/13993003.01033-2015. Epub 2015 Nov 5.
3. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010 Jul;65 Suppl 1:i1-58. doi: 10.1136/thx.2010.136119
4. Henkle E, Chan B, Curtis JR, Aksamit TR, Daley CL, Winthrop KL. Characteristics and Health-care Utilization History of Patients With Bronchiectasis in US Medicare Enrollees With Prescription Drug Plans, 2006 to 2014. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1311-1320. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.014. Epub 2018 Jul 25.
5. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):880-890. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7
6. Athanazio RA. Bronchiectasis: moving from an orphan disease to an unpleasant socioeconomic burden. *ERJ Open Res*. 2021 Oct 25;7(4):00507-2021. doi: 10.1183/23120541.00507-2021
7. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):647-56. doi: 10.1164/rccm.201303-0411CI
8. Cardoso AP, Polisseni N, Loivos LPP. Bronquiectasia, uma doença órfã? *Pulmão RJ*. 2014;23(3):3-7.
9. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MRF, Gomes M, Freitas CG, Lundgren F, Paschoal IA, Rached SZ, Maurici R. Consenso Brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. *Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20190122. doi: 10.1590/1806-3713/e20190122

10. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P, Storey L, Ashton T. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):660-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
11. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, Obradovic D, Gerlinger C, Sotgiu G, Operschall E, Rutherford RM, Dimakou K, Polverino E, De Soyza A, McDonnell MJ. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 1;197(11):1410-1420. doi: 10.1164/rccm.201711-2202OC
12. Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, de Gracia J, Vendrell M, Prados-Sánchez C, Gramblicka G, Corso Pereira M, Lundgren FL, Fernandes De Figueiredo M, Arancibia F, Rached SZ. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jan 18;12:275-284. doi: 10.2147/COPD.S121943.
13. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1;189(5):576-85. doi: 10.1164/rccm.201309-1575OC
14. Pollock J, Polverino E, Dhar R, Dimakou K, Traversi L, Bossios A, Haworth C, Loebinger MR, De Soyza A, Vendrell M, Burgel PR, Mertsch P, McDonnell MJ, Skgrat S, Maiz-Carro L, Sibila O, van der Eerden M, Kauppi P, Hill AT, Wilson R, Milenkovic B, Menéndez R, Murriss M, Crichton ML, Borecki S, Obradovic D, Irfan M, Eshenkulova V, Nowinski A, Amorim A, Torres A, Lorent N, Welte T, Blasi F, Van Braeckel E, Altenburg J, Shteinberg M, Boersma W, Elborn JS, Aliberti S, Ringshausen FC, Goeminne P, Chalmers JD. Use of inhaled corticosteroids in bronchiectasis: data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Thorax*. 2025 May 20;80(6):358-368. doi: 10.1136/thorax-2024-221825
15. Wu Q, Shen W, Cheng H, Zhou X. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2014 Apr;19(3):321-9. doi: 10.1111/resp.12233. Epub 2014 Jan 13.
16. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, Biga S, Schlebusch S, Dash P, Bowler SD. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1260-7. doi: 10.1001/jama.2013.2290

17. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1251-9. doi: 10.1001/jama.2013.1937
18. Long MB, Chotirmall SH, Shteinberg M, Chalmers JD. Rethinking bronchiectasis as an inflammatory disease. *Lancet Respir Med*. 2024 Nov;12(11):901-914. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00176-0. Epub 2024 Jul 3.
19. Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, De Soyza A, Haworth CS, Mauger D, Loebinger MR, McShane PJ, Ringshausen FC, Blasi F, Shteinberg M, Mange K, Teper A, Fernandez C, Zambrano M, Fan C, Zhang X, Metersky ML; ASPEN Investigators. Phase 3 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2025 Apr 24;392(16):1569-1581. doi: 10.1056/NEJMoa2411664
20. Beghè B, Rabe KF, Fabbri LM. Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug 1;188(3):271-8. doi: 10.1164/rccm.201301-0021PP
21. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, Sterk PJ, Hoppers JJ, Bredenbröker D, Bethke TD, Hiemstra PS, Rabe KF. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax*. 2007 Dec;62(12):1081-7. doi: 10.1136/thx.2006.075937. Epub 2007 Jun 15.
22. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):857-66. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62410-7. Epub 2015 Feb 13.
23. Juthong S, Panyarath P. Efficacy of Roflumilast in Bronchiectasis Patients with Frequent Exacerbations: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Clinical Trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022 Jan;85(1):67-73. doi: 10.4046/trd.2021.0051. Epub 2021 Aug 3.
24. Park J. Effect of Roflumilast (daxas®) in patients with symptomatic non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am Respir Crit Care Med*. 2014;189:A6255.
25. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):536-41. doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9607083

26. Costa TC, Jardim JR, Jose P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol.* Mai-Jun, 2000;26(3):119-28. doi: 10.1590/S0102-35862000000300004
27. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax.* 2003 Apr;58(4):339-43. doi: 10.1136/thorax.58.4.339
28. Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB, O'Riordan TG, Barker AF. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax.* 2015 Jan;70(1):12-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205918. Epub 2014 Oct 16.
29. Camargo CO, José A, Luppo A, de Camargo AA, Athanazio RA, Rached SZ, Quittner AL, Stelmach R, Dal Corso S. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: a study of the psychometric properties of the Brazilian Portuguese version. *Clin Rehabil.* 2020 Jul;34(7):960-970. doi: 10.1177/0269215520925886. Epub 2020 Jun 8.
30. Spinou A, Siegert RJ, Guan WJ, Patel AS, Gosker HR, Lee KK, Elston C, Loebinger MR, Wilson R, Garrod R, Birring SS. The development and validation of the Bronchiectasis Health Questionnaire. *Eur Respir J.* 2017 May 11;49(5):1601532. doi: 10.1183/13993003.01532-2016
31. Luppo A, de Camargo CO, Birring SS, Lunardi AC, Rached SZ, Athanazio RA, Stelmach R, Corso SD. A study of the psychometric properties of the Brazilian-Portuguese version of Bronchiectasis Health Questionnaire. *Pulmonology.* 2023 Jan-Feb;29(1):42-49. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.012. Epub 2020 Dec 30.
32. Silva GPF, Morano MTAP, Viana CMS, Magalhães CB, Pereira ED. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2013;39(4):402-408. doi: 10.1590/S1806-37132013000400002
33. Lee BY, Lee S, Lee JS, Song JW, Lee SD, Jang SH, Jung KS, Hwang YI, Oh YM. Validity and Reliability of CAT and Dyspnea-12 in Bronchiectasis and Tuberculous Destroyed Lung. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2012 Jun;72(6):467-74. doi: 10.4046/trd.2012.72.6.467. Epub 2012 Jun 29.
34. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. doi: 10.1590/S1806-37132007000400008

35. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast-an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):563-71. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67100-0
36. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jul 15;176(2):154-61. doi: 10.1164/rccm.200610-1563OC. Epub 2007 Apr 26.
37. McLeese RH, Spinou A, Alfahl Z, Tsagris M, Elborn JS, Chalmers JD, De Soyza A, Loebinger MR, Birring SS, Fragkos KC, Wilson R, O'Neill K, Bradley JM. Psychometrics of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2021 Nov 11;58(5):2100025. doi: 10.1183/13993003.00025-2021
38. Fjaellegaard K, Sin MD, Browatzki A, Ulrik CS. Antibiotic therapy for stable non-CF bronchiectasis in adults - A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2017 May;14(2):174-186. doi: 10.1177/1479972316661923. Epub 2016 Aug 9.
39. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, O'Donnell A, Sahn SA, Smith LJ, Stewart JO, Abuan T, Tully H, Van Dalfsen J, Wells CD, Quan J. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):481-5. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9910086
40. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Feb 1;189(3):250-5. doi: 10.1164/rccm.201310-1863PP
41. Cazzola M, Martínez-García MÁ, Matera MG. Bronchodilators in bronchiectasis: there is light but it is still too dim. *Eur Respir J*. 2022 Jun 9;59(6):2103127. doi: 10.1183/13993003.03127-2021
42. Coban H, Gungen AC. Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis? *Can Respir J*. 2017;2017:9874068. doi: 10.1155/2017/9874068. Epub 2017 Nov 15
43. Lee SJ, Jeong JH, Heo M, Ju S, Yoo JW, Jeong YY, Lee JD. Serum Fibrinogen as a Biomarker for Disease Severity and Exacerbation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *J Clin Med*. 2022 Jul 7;11(14):3948. doi: 10.3390/jcm11143948
44. Kwok WC, Lau KK, Teo KC, Ho JCM. Correlation of sputum inflammatory markers with severity and blood inflammatory markers in bronchiectasis. *J*

Thorac Dis. 2024 Aug 31;16(8):5190-5200. doi: 10.21037/jtd-24-573. Epub 2024 Aug 26.

45. Ho JC, Tipoe G, Zheng L, Leung TM, Tsang KW, Shum DK, Lau CS, Mak JC, Lam WK, Ip MS. In vitro study of regulation of IL-6 production in bronchiectasis. *Respir Med.* 2004 Apr;98(4):334-41. doi: 10.1016/j.rmed.2003.10.012

46. Tajiri T, Matsumoto H, Jinnai M, Kanemitsu Y, Nagasaki T, Iwata T, Inoue H, Nakaji H, Oguma T, Ito I, Niimi A. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma. *Allergol Int.* 2022 Apr;71(2):193-199. doi: 10.1016/j.alit.2021.09.003. Epub 2021 Oct 13.

47. Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019 May 16;380(20):1941-1953. doi: 10.1056/NEJMra1813799

48. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, Alexis NE, Barr RG, Bleecker ER, Christenson SA, Cooper CB, Han MK, Hansel NN, Hastie AT, Hoffman EA, Kanner RE, Martinez FJ, Ozkan E, Paine R 3rd, Woodruff PG, O'Neal WK, Boucher RC, Kesimer M. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med.* 2021 Nov;9(11):1241-1254. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00079-5. Epub 2021 May 28.

49. Ramsey KA, Chen ACH, Radicioni G, Lourie R, Martin M, Broomfield A, Sheng YH, Hasnain SZ, Radford-Smith G, Simms LA, Burr L, Thornton DJ, Bowler SD, Livengood S, Ceppe A, Knowles MR, Noone PG Sr, Donaldson SH, Hill DB, Ehre C, Button B, Alexis NE, Kesimer M, Boucher RC, McGuckin MA. Airway Mucus Hyperconcentration in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 15;201(6):661-670. doi: 10.1164/rccm.201906-1219OC

50. Mata M, Sarriá B, Buenestado A, Cortijo J, Cerdá M, Morcillo EJ. Phosphodiesterase 4 inhibition decreases MUC5AC expression induced by epidermal growth factor in human airway epithelial cells. *Thorax.* 2005 Feb;60(2):144-52. doi: 10.1136/thx.2004.025692.

51. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009 Aug 29;374(9691):685-94. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1. Erratum in: *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1146.

52. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res.* 2011 Jan 27;12(1):18. doi: 10.1186/1465-9921-12-18

53. Watz H, Bagul N, Rabe KF, Rennard S, Alagappan VK, Román J, Facius A, Calverley PM. Use of a 4-week up-titration regimen of roflumilast in patients with severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Mar 6;13:813-822. doi: 10.2147/COPD.S154012