



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE – FURG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS

**PREVALÊNCIA, COLONIZAÇÃO BACTERIANA E MUTAGENICIDADE EM
PACIENTES COM BRONQUIECTASIA NÃO FIBROSE-CÍSTICA DO EXTREMO
SUL DO BRASIL**

Msc. Daniel Wenceslau Votto Olmedo

Rio Grande, 2022

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE – FURG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS

**PREVALÊNCIA, COLONIZAÇÃO BACTERIANA E MUTAGENICIDADE EM
PACIENTES COM BRONQUIECTASIA NÃO FIBROSE-CÍSTICA DO EXTREMO
SUL DO BRASIL**

Msc. Daniel Wenceslau Votto Olmedo

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador(a): Prof^a Dr^a. Daniela Fernandes
Ramos Soares

Coorientador (a): Prof^o Dr^o. Linjie Zhang

Rio Grande, 2022

Msc. Daniel Wenceslau Votto Olmedo

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

**PREVALÊNCIA, COLONIZAÇÃO BACTERIANA E MUTAGENICIDADE EM
PACIENTES COM BRONQUIECTASIA NÃO FIBROSE-CÍSTICA DO EXTREMO
SUL DO BRASIL**

Banca Examinadora:

Prof(a). Dr(a). Flavio Manoel Rodrigues Da Silva Júnior – FURG

Prof. Dr. Silvio Omar Macedo Prietsch – FURG

Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin – Externo

Prof. Dr. Pedro Eduardo Almeida DA Silva (Suplente) – FURG

Prof^a Dr^a. Daniela Fernandes Ramos Soares – FURG Orientador(a)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, sempre presente na minha vida e que colocou pessoas tão especiais no meu caminho. A todo o aprendizado nessa caminhada, ter podido conviver com diferentes áreas da saúde e abrir novos horizontes científicos e pessoais.

Minha família, em especial duas mulheres muito importantes na minha vida, minha mãe Vera Lúcia e minha esposa Ana Paula. A primeira por toda a caminhada de vida e tudo que passamos enfim coroados com esse volume. Minha esposa pelo apoio incondicional, maior estimuladora desse resultado e compreensiva com minhas ausências, és de vital importância nas nossas vidas.

João Vicente e Manuela meus frutos mais preciosos, mesmo não compreendendo o processo, vocês são o que tenho de mais importante na vida. Desculpa os fins de semana longe de vocês.

Minha orientadora Daniela, a Dani, como é bom conviver com alguém que ama o que faz e tem em seus alunos uma extensão de si mesma. Tua paixão pelo ensino e ciência é evidente e muito do que levo desse doutorado foram teus ensinamentos e orientações.

Aos alunos dos grupos de pesquisa NUDEFA e NUPEMM, foram muitos os que me auxiliaram, mas gostaria de ressaltar a acadêmica de enfermagem Dara Biatobock e a biomédica e mestra em ciências da saúde Milene Paz. À bióloga e mestra em ciências da saúde Caroline Lopes Feijó, obrigado pelo apoio e força de sempre. Obrigado por tudo.

Agradecer os membros da Banca por me darem a honra de suas contribuições.

“Até aqui nos ajudou o Senhor.”

1 Samuel 7:12

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1 HISTÓRICO DA DOENÇA.....	14
2.2 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE BRONQUIECTASIA	15
2.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	17
2.4 FISIOPATOLOGIA.....	18
2.5 ETIOLOGIA DA DOENÇA.....	19
2.6 MICRONÚCLEO E CARCINOGENESE.....	24
3. OBJETIVO GERAL.....	27
3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
4. PRECEITOS ÉTICOS.....	28
5. BIBLIOGRAFIA.....	29
6. CARTA DE ACEITE DO ARTIGO 1	39
7. MANUSCRITOS.....	40
7.1 ARTIGO 1	40
7.2 MANUSCRITO 2	72
8. CONCLUSÕES	87
APÊNDICE I.....	88
APÊNDICE II.....	101

RESUMO

A bronquiectasia é considerada uma doença respiratória crônica sendo caracterizada por processos inflamatórios, dilatação irreversível dos brônquios e presença de infecções pulmonares recorrentes. A doença apesar de apresentar uma alta morbimortalidade, é considerada uma doença “órfã” por ser pouco estudada frente a sua prevalência e fatores associados não relacionados diretamente com o prognóstico respiratório. Por se tratar de uma doença relacionada à exacerbação do processo inflamatório, estresse oxidativo e com grande interesse de traçar um perfil de prevalência da doença, o presente estudo realizou uma avaliação do perfil de prevalência de bronquiectasia e fatores clínicos associados, além de avaliação mutagênica e microbiológica em pacientes estáveis com bronquiectasias não fibrose cística atendidos no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário Miguel Riet Corrêa Jr. (FURG). O estudo teve um delineamento longitudinal como censo. A coleta de dados foi realizada através de um questionário semiestruturado contendo informações socioeconômicas, demográficas, de estilo de vida e condições de saúde, além do questionário, o prontuário médico também foi utilizado afim de identificar os pacientes com bronquiectasia. O período de estudo foi de 30 dias, sendo realizada a coleta durante julho de 2018 até agosto de 2018. O N amostral consistiu em todos os pacientes atendidos no ambulatório durante o período avaliado e que concordaram em participar, totalizando um total de 95 pacientes. A prevalência de bronquiectasia foi de 22,1% e os pacientes possuíam idade entre 12 e 89 anos. Nos resultados relacionados a mutagenicidade, não foi encontrada diferença significativa na frequência de MN entre pacientes com e sem bronquiectasias. Contudo, foi demonstrada a presença de uma associação positiva significativa entre idade e frequência de MN entre os pacientes com bronquiectasias. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino (67%), caucasianos (86%), apresentavam uma idade elevada entre 61 e 80 anos (62%), possuíam uma renda mediana de R\$ 1.908,00 e baixa escolaridade. O perfil das doenças relacionadas aos pacientes com bronquiectasia foi avaliado, contudo apenas a tuberculose demonstrou uma diferença significativa entre os grupos, havendo uma alta prevalência de pacientes pós-tuberculose (40%) com quadro de bronquiectasias. Em relação ao estilo de vida dos pacientes, apenas a realização da vacinação pneumocócica demonstrou uma diferença estatística entre os grupos, no qual 55% dos pacientes diagnosticados não realizaram a vacinação. O presente estudo, apesar de ter sido realizado com um baixo N amostral e durante um pequeno período de tempo, foi o primeiro estudo a investigar e correlacionar dados sobre prevalência, aspectos clínicos, epidemiológicos e desfecho de genotoxicidade no Brasil, demonstrando os primeiros dados para um melhor entendimento sobre o desenvolvimento da doença na região estudada.

PALAVRAS-CHAVES: Ensaio de micronúcleo; aspectos clínicos; doença respiratória crônica

ABSTRACT

Bronchiectasis is considered a chronic respiratory disease characterized by inflammatory processes, irreversible dilation of the bronchi and the presence of recurrent lung infections. The disease, despite having a high morbidity and mortality, is considered an "orphan" disease because it has been little studied due to its prevalence and associated factors not directly related to the respiratory prognosis. Because it is a disease related to the exacerbation of the inflammatory process, oxidative stress and with great interest in drawing a profile of the prevalence of the disease, the present study carried out an evaluation of the profile of the prevalence of bronchiectasis and associated clinical factors, in addition to mutagenic and microbiological analysis in stable patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis treated at the pulmonology outpatient clinic of the Miguel Riet Corrêa Jr. (FURG). The study had a longitudinal and census design. Data collection was carried out through a semi-structured questionnaire containing socioeconomic, demographic, lifestyle and health information. In addition to the questionnaire, medical records were also used in order to identify patients with bronchiectasis. The study period was 30 days, and collection was carried out from July 2018 to August 2018. The sample N consisted of all patients seen at the outpatient clinic during the evaluated period and who agreed to participate, totaling 95 patients. The prevalence of bronchiectasis was 22.1% and the patients were aged between 12 and 89 years. In the results related to mutagenicity, no significant difference was found in the frequency of MN between patients with and without bronchiectasis. However, the presence of a significant positive association between age and NM frequency was demonstrated among patients with bronchiectasis. Most patients were female (67%), Caucasian (86%), aged between 61 and 80 years (62%), had an median income of R\$ 1.908,00 and had low education. The profile of diseases related to patients with bronchiectasis was evaluated, however, only tuberculosis showed a significant difference between the groups, with a considerable presence of post-tuberculosis patients (40%) with bronchiectasis. Regarding the lifestyle of the patients, only the performance of pneumococcal vaccination showed a statistical difference between the groups, to which 55% of the diagnosed patients did not undergo the vaccination. The present study, despite having been carried out with a low sample N and for a short period of time, was the first study to investigate and correlate data on prevalence, clinical, epidemiological aspects and genotoxicity outcome in Brazil, demonstrating the first data for a better understanding of the development of the disease in the studied region.

KEYWORDS: Micronucleus assay; clinical aspects; chronic respiratory disease

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Linha de base das características da população do estudo	42
Tabela 2. Perfil sociodemográfico, condições de saúde e estilo de vida dos pacientes atendidos no ambulatório de pneumologia do hospital universitário Miguel Riet Côrrea Jr. no período de 03 julho de 2018 até 01 agosto de 2018.....	64
Tabela 3. Perfil dos participantes com diagnóstico de bronquiectasias	65
Tabela 4. Prevalência das variáveis de saúde e diferença entre os grupos apresentadas pela população do estudo.....	66
Tabela 5. Análise de regressão de Poisson dos fatores de risco e proteção associados ao desfecho (Presença de bronquiectasias).....	68

LISTA DE FÍGURAS

Figura 1. ” Ciclo vicioso “ na patogênese das bronquiectasias

Figura 2. Frequência de micronúcleos/1000 células em pacientes (a) com e sem diagnóstico de doenças do trato respiratório inferior (asma, bronquite, rinite, sinusite, tuberculose, enfisema, fibrose cística) e (b) com ou sem bronquiectasia não fibrocística.

Figura 3. Associação entre idade e frequência de micronúcleos (‰) em amostras de mucosa oral de pacientes (a) com ($r^2 = 0,002$; $p=0,68$) e sem ($r^2 = 0,03$; $p=0,53$) diagnóstico de doenças respiratórias e (b) com ($r^2 = 0,22$; $p=0,03$) ou sem ($r^2 = 0,01$; $p=0,35$) diagnóstico de bronquiectasia não fibrocística.

Figura 4. Frequência de micronúcleos/1000 células em homens e mulheres (a) sem bronquiectasias não fibrocísticas (NFB) e (b) com bronquiectasias não fibrocísticas

Figura 5. Associação entre idade e frequência de micronúcleos (‰) em amostras de mucosa oral de (a) de homens ($r^2 = 0,014$; $p=0,60$) e mulheres ($r^2 = 0,06$; $p=0,08$) sem diagnóstico de bronquiectasia não fibrocística e (b) homens ($r^2 = 0,01$; $p= 0,81$) e mulheres ($r^2 = 0,35$; $p= 0,04$) com diagnóstico de bronquiectasia não fibrocística.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNF bronquiectasia não fibrocística

CPT capacidade pulmonar total

DPOC doença pulmonar obstrutiva crônica

FC fibrose cística

FEF25-75% fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada

MNT micobactéria não tuberculosa

MN Micronúcleo

PPMs Potencial patogênico dos microorganismos

TC tomografia computadorizada

UTI unidade de terapia intensiva

VE/VVM relação volume minuto/ventilação voluntária máxima

VEF1 volume expiratório forçado no 1º segundo

VEF1/CVF relação VEF1/capacidade vital forçada

1. INTRODUÇÃO

A bronquiectasia é definida como uma doença pulmonar heterogênea, consistindo na presença permanente de dilatação anormal nas vias aéreas (CARDOSO *et al.*, 2014; LEE; BURGE; HOLLAND, 2015). Estas alterações acabam sendo o resultado final de inúmeros ciclos recorrentes e crônicos provocados por diferentes inflamações e infecções transmuralis. As causas podem ser hereditárias ou adquiridas, contendo como efeito a destruição e remodelagem da parede brônquica. Os efeitos acabam causando uma perda progressiva da função pulmonar, resultando em efeitos severamente negativos na saúde respiratória do paciente (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al.*, 2014).

Dentre as diferentes doenças correlacionadas com a bronquiectasia, a fibrose cística é considerada a mais frequente. Contudo, o aumento significativo de casos com crianças e adultos tem apresentado inúmeras causas para bronquiectasia não fibrocísticas, tais como idiopatias, deficiências autoimunes, pós-infecções, entre outras. Apesar das melhorias na qualidade de vida e de saúde, ainda as infecções pulmonares crônicas e as bronquiectasias são questões clínicas importantes mundialmente, principalmente após os últimos estudos relatarem um aumento significativo nos casos de bronquiectasias em diferentes países e regiões (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018; WANG, 2014).

A prevalência de bronquiectasias também pode estar relacionado ao câncer de pulmão, apesar de estudos ainda não terem delineado uma associação direta. No estudo de Carpintero (2020) a prevalência de bronquiectasias em fumantes com câncer de pulmão foi alta e impactou diretamente na necessidade de exames complementares, mas as bronquiectasias não demonstraram influenciar na incidência de câncer de pulmão (ABAD *et al.*, 2020). Contudo, devemos considerar também a influência direta do dano potencial devido a exposição cumulativa a radiação ionizante, causando preocupação principalmente em pacientes jovens.

Mundialmente, o impacto das bronquiectasias é altamente variável, os índices de mortalidade variam de 2 a 35 %, conforme o tempo de diagnóstico. No Brasil, no ano de 2013, apesar da mortalidade por doenças respiratórias crônicas corresponderem a 64% do total de óbitos (33,6/100.000 habitantes) por doenças obstrutivas, as bronquiectasias estavam relacionada a uma taxa de mortalidade de 0,2/100.000 habitantes (PEREIRA *et al.*, 2019). O cenário brasileiro acaba sendo preocupante também em relação aos custos com internação e tratamento das bronquiectasias. Segundo o protocolo elaborado por instituições federais e publicado em 2021, utilizando dados do DATASUS, cerca de 3 mil internações ocorrem

anualmente para o tratamento de bronquiectasias. O custo anual destas internações acaba sendo maior que R\$ 10 milhões. Contudo, estes números podem ser subestimados devido ao pouco conhecimento sobre a doença ou distorção diagnóstica durante a internação. Portanto, ainda não há dados reais do impacto da doença no país, tanto de mortalidade quanto de internações (EBSERH, 2021).

As bronquiectasias são divididas em congênitas, adquiridas e idiopáticas. As ferramentas diagnósticas disponíveis detectam apenas 50% da etiologia das bronquiectasias e destas cerca de 30-70% são classificadas como idiopáticas (BONAITI *et al.*, 2015; REDONDO *et al.*, 2016). Ademais, são escassos os estudos que avaliem a epidemiologia e patogênese das infecções em bronquiectasias, sejam elas fibroses císticas e não císticas (HAWORTH *et al.*, 2014; REDONDO *et al.*, 2016; RINGSHAUSEN *et al.*, 2015). Para o diagnóstico da doença são encontrados inúmeros desafios, mas o principal está relacionado a inexistência de número de corte para os diagnósticos como largura limiar da via aérea e se deve-se medir o diâmetro das vias aéreas internas e externas. A partir disso, estudos que busquem compreender os aspectos clínicos e epidemiológico das bronquiectasias também são necessários, afim de fornecer dados e ferramentas para uma melhor compreensão dessa doença (MEERBURG *et al.*, 2020).

O presente estudo buscou um enfoque em bronquiectasia não fibrocística, utilizando como nomenclatura a terminologia bronquiectasia. O objetivo geral do estudo consistiu em uma avaliação do perfil de prevalência de bronquiectasia e fatores clínicos associados, além de avaliação mutagênica e microbiológica em pacientes estáveis com bronquiectasias não fibrose cística atendidos no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário Miguel Riet Corrêa Jr. (FURG). Primeiramente será apresentado um artigo onde foi realizada uma avaliação mutagênica dos pacientes bronquiectasicos, já aceito para publicação no ano de 2022 na revista RAMB (Revista da Associação Médica Brasileira). Logo em seguida, será apresentado um manuscrito que trata sobre a prevalência de dados clínicos e socioeconômicos dos pacientes bronquiectasicos, contendo a intenção de submetê-lo à Revista Portuguesa de Pneumologia.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTÓRICO

A doença foi descrita pela primeira vez por René Théophile Hyacinthe Laënnec, no começo do século 19. A bronquiectasia foi relatada inicialmente por René como: “os brônquios dilatados perdem sua forma natural, e se apresentam sob a forma de uma cavidade, capaz de conter uma amêndoa, ou mesmo uma noz...”. A compreensão sobre a doença teve ainda o auxílio de um famoso paciente William Osler, que faleceu em 1919 devido a um abscesso pulmonar e empiema, resultado de possíveis complicações advindas de bronquiectasias subjacentes. O diagnóstico acabou sendo confirmado mais tarde pelo Dr. George Gibson, após a realização de uma análise *pós-mortem* (WRONG, 2003).

Os demais marcos históricos no estudo de bronquiectasia foram o desenvolvimento da broncografia de contraste que demonstra através de imagens precisas as mudanças nas vias aéreas e a descoberta de correlações das imagens com a presença de espécies de interesse patológico (ALAN, B; ARKER, 2002; GOEMINNE; DUPONT, 2010). Nos anos 50 as bronquiectasias foram classificadas em três categorias conforme os achados broncográficos e patológicos (REID, 1950), ao qual foram classificadas em:

- Cilíndricas ou tubulares, ao qual é possível ter visibilidade apenas dos brônquios alargados;
- Varicosas, demonstrando sua presença em áreas de constrição focal ao longo das bronquiectasias cilíndricas, o que concede uma aparência de veias varicosas;
- Císticas ou saculares, demonstrando uma espécie de dilatação progressiva das vias aéreas, com terminação em grandes cistos.

Além disso, elas podem ser classificadas conforme a sua localização:

- Focais, ao qual estará direcionada a apenas um único lobo ou segmento pulmonar;
- Difusas, quando acabam acometendo uma porção significativa de ambos os pulmões;

2.2 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE BRONQUIECTASIA

Discutia-se durante o século 20 que a incidência de pacientes bronquiectásicos havia sofrido uma diminuição, sendo relacionado com melhores condições de vida e o desenvolvimento e conscientização de medidas preventivas e vacinação. Ademais, houve uma implementação de novos métodos de manejo de pacientes com doenças crônicas hereditárias (discinesia ciliar primária e fibrose cística) associadas com a bronquiectasia e desenvolvimento de tratamentos precoces de doenças infecciosas pulmonares tais como pneumonias e tuberculose (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al.*, 2005; QUINT *et al.*, 2016a). Entretanto, estudos tem relatado que houve um aumento de 10 vezes na taxa de diagnóstico de bronquiectasia devido a introdução de uma ferramenta diagnóstica que é a tomografia computadorizada de alta resolução (TCR) (TARSO; DALCIN; PERIN, 2007).

A disponibilidade de dados epidemiológicos disponíveis é limitada, pois utilizam diferentes abordagens metodológicas, diagnósticas e terapêuticas, dificultando a comparação entre os estudos e a descrição de um perfil das populações estudadas (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018; KING, P. T., 2009). Considerando os países em desenvolvimento, foram identificados fatores associados que são preditores da doença, tais como serviços de saúde ineficientes, período de tratamento inadequado e ausência de acompanhamento dos pacientes a médio e longo prazo (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018). Além disso, as taxas de infecções pulmonares recorrentes durante a infância e o surgimento de microrganismos multirresistentes são fatores que também tem demonstrado significativa importância quando relacionados a bronquiectasia (FLUME; CHALMERS; OLIVIER, 2018; MCDONNELL *et al.*, 2015).

Segundo uma revisão sistemática desenvolvida por Chandrasekaran *et al.*, 2018, os países da Europa possuem um maior levantamento quanto a incidência e prevalência de bronquiectasia na população, provavelmente devido a maior cobertura e notificação da rede de saúde, ilustrando de forma clara as mudanças e variações epidemiológicas da doença. Este aumento é claramente elucidado no estudo realizado por Quint *et al.*, 2014, em que demonstrou que houve um aumento anual nas taxas de incidência e prevalência de bronquiectasias no Reino Unido durante o período de 2004 até 2012. Além deste estudo, outros estudos foram desenvolvidos na região nordeste do Reino Unido e demonstraram uma alta prevalência de bronquiectasia idiopática nesta população, além de relacionar a pós-

infecção etiológica ao desenvolvimento da doença mais cedo durante a vida dos pacientes avaliados (ANWAR *et al.*, 2013).

Ainda no cenário Europeu, um estudo realizado na Grécia demonstrou que as principais causas de bronquiectasias estavam relacionadas ao desenvolvimento de doenças como coqueluche, sarampo, pneumonia e tuberculose (DIMAKOU *et al.*, 2016). Em adição a estes dados, foi elaborado um relatório com dados multicêntricos de diferentes países europeus (Itália, Reino Unido, Bélgica, Espanha, Grécia e Irlanda) e que identificou que as bronquiectasias relacionadas a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tiveram um índice de gravidade maior (POLVERINO *et al.*, 2017). Com um maior número de estudos e avaliações de bronquiectasias na Europa, pode-se perceber que há diferenças entre as prevalência e incidências da doença além de fatores associados como idade, sexo e taxas de mortalidade, algo que instiga ainda mais o desenvolvimento de estudos locais (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018).

Nas Américas, o cenário demonstra ser ainda mais preocupante a partir de estudos desenvolvidos. Um estudo elaborado por Seitz *et al.*, 2012, realizado nos Estados Unidos, estimou que a cada 100.000 habitantes, 1100 possuem bronquiectasia. Ademais, o estudo também identificou que a prevalência da doença atinge principalmente as mulheres e asiáticos. Outro trabalho, desenvolvido a partir de uma coorte realizada com populações indígenas no Canadá demonstrou a presença de altas taxas de crianças com bronquiectasias nestas populações (KOVESI, 2015; KOVESI, 2012). Na América Latina, o desenvolvimento da doença parece ter uma problemática ainda mais preocupante devido as altas taxas de doenças como a tuberculose e pneumonia, podendo influenciar de forma negativa na prevalência e incidência da doença nos países que compõem essa região (MAROSTICA; FISCHER, 2006).

As infecções bacterianas crônicas acabam sendo um fator importante na progressão da doença em pacientes com bronquiectasia. A partir disso, a qualidade de vida dos pacientes bronquiectasicos está relacionada com o nível de infecção e o microrganismo norteador dessa infecção, além da condição clínica (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; MARTÍNEZ-GARCÍ *et al.*, 2005; ROGERS *et al.*, 2013). Como resultado, a identificação de variáveis relacionadas aos níveis de infecção, microrganismo e Potencial patogênico dos microorganismos (PPMs) em vias aéreas dos pacientes é de grande importância, pois principalmente as infecções brônquicas crônicas acabam afetando diretamente o quadro de evolução da bronquiectasia (POLVERINO *et al.*, 2017, 2018).

No Brasil, poucos estudos foram realizados até o presente momento (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; GOUDOURIS *et al.*, 2021; JUNIOR *et al.*, 2017; OLM *et al.*, 2019), ainda assim, estima-se que há uma prevalência maior do que os países abordados anteriormente, devido as altas taxas de doenças infecciosas e respiratórias crônicas, principalmente na infância (CARDOSO *et al.*, 2014). Os estudos realizados com populações brasileiras têm focado principalmente na relação da doença com preditores e fatores influenciados pela doença como asma, DPOC, distúrbios do sono, baixa renda, cenário pandêmico da Covid-19 e com uma visão regional, não deixando clara a incidência e prevalência da doença na população em geral. Devido a isso, são escassos os estudos que avaliem a complexa incidência e prevalência da doença nessa população.

2.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico de bronquiectasia tem considerado como método de excelência a tomografia computadorizada de tórax, ao qual, impactou diretamente num aumento substancial do diagnóstico e importância clínica desta doença, com um olhar preocupante para países em desenvolvimento (MAO *et al.*, 2015). No momento do diagnóstico da doença, o início do tratamento acaba não sendo obrigatório em todos os casos, mas tem como foco realizar a parada do “ciclo vicioso” (mucostasia, infecção, inflamação e destruição das vias aéreas) (MONTEMAYOR *et al.*, 2019). Durante a realização do tratamento, objetiva-se principalmente a realização da liberação das vias aéreas, redução das infecções crônicas e inflamações, além de diminuição da exacerbação. Normalmente os antimicrobianos utilizados são profiláticos por via oral (Azitromicina) ou inalatórios (Gentamicina, Tobramicina, Colestimetato) (PEREIRA *et al.*, 2019), que acabam reduzindo a exacerbação e inflamação através de uma diminuição da densidade microbiana (MCSHANE *et al.*, 2013).

A partir de um ponto de vista clínico que auxilia no diagnóstico e indicações de tratamento da doença, foram propostos dois escores de gravidade e morbi-mortalidade o: Bronchiectasis Severity Index (BSI) e o FACED. O Score FACED foi desenvolvido a partir de um estudo multicêntrico realizado na Espanha e a sua validação para América Latina foi publicada no ano de 2017, ao qual apenas três centros de saúde do Brasil estavam presentes neste processo (ATHANAZIO *et al.*, 2017). A pontuação apresentada por este Score está relacionada amplamente ao prognóstico e gravidade, onde considera-se de 0-3 pontos gravidade leve; 4-6 pontos gravidade moderada e 7-9 pontos doença grave.

Ademais, o Score FACED sofreu alterações, afim de acrescentar a variável exacerbação na avaliação, sendo nomeado de e-FACED. Este Score acabou demonstrando uma ser eficácia ainda maior, sendo eficaz no prognóstico e também na predição da exacerbação (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al.*, 2014). A aplicação deste score pelos profissionais de saúde e de forma periódica, tem demonstrado ser uma importante ferramenta do ponto de vista clínico, contudo a variabilidade populacional da doença necessita de observações para potenciais adaptações do método. (ATHANAZIO, R. A., 2021; PEREIRA *et al.*, 2019).

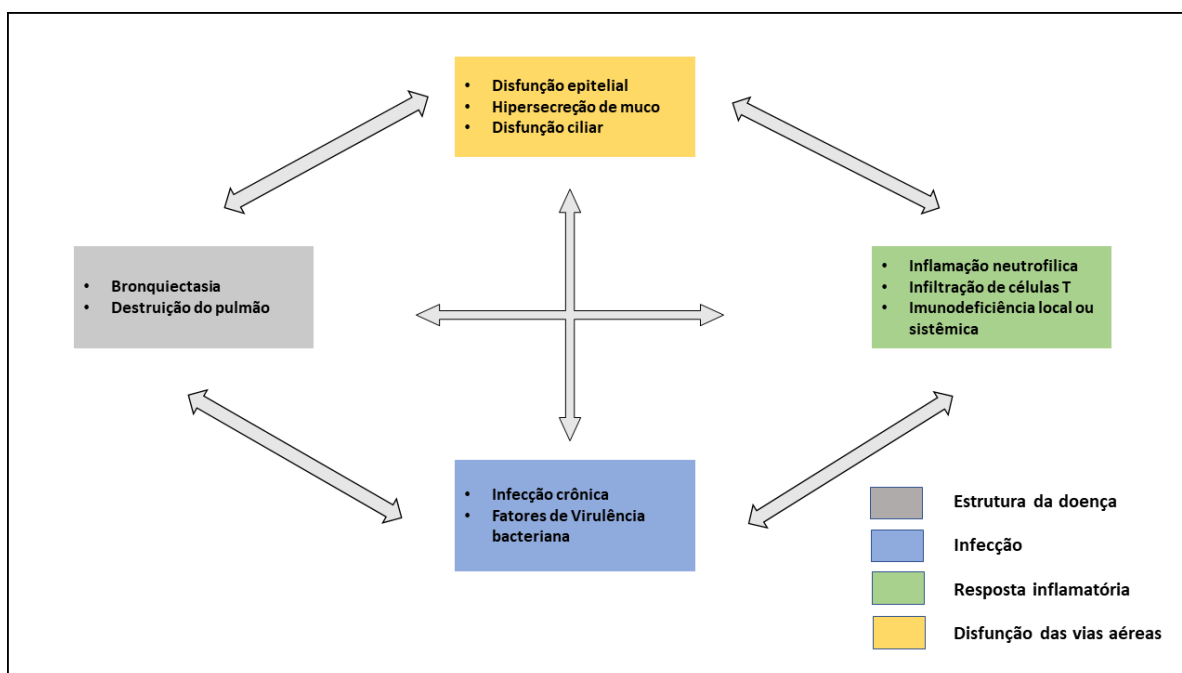
Quanto ao tratamento das bronquiectasias, apesar da aplicação do estímulo de um tratamento antimicrobiano duradouro nos pacientes, com o objetivo de evitar a exacerbação aguda e lenta propagação da doença, há relatados de casos de recaída e novas infecções. Estes relatos demonstram a importância do monitoramento destes pacientes, afim de avaliar a possível progressão da doença. Além disso, o tratamento destas infecções de forma subsequente com antimicrobianos acabam favorecendo o desenvolvimento de resistência ao tratamento e aparecimento de microrganismos multidroga resistentes (MDR) (BONAITI *et al.*, 2015; SAHUQUILLO-ARCE *et al.*, 2016).

2.4. FISIOPATOLOGIA

A bronquiectasia é uma doença resultante de uma alteração anatômica das vias aéreas de condução, que acaba demonstrando sintomas como infecções recorrentes e tosse crônica com presença de secreção purulenta. De forma independente da etiologia, a doença é resultado de um ciclo vicioso em que as infecções, atuações enzimáticas e inflamações vivenciadas pelo paciente acabam danificando as paredes dos brônquios e bronquíolos (O'DONNELL, 2018).

Apesar da doença estar associada a diferentes causas, a via fisiopatológica comum, seria o desenvolvimento da lesão e posterior depuração das vias aéreas, que acabam sendo prejudicadas de forma permanente por episódios ininterruptos ou repetidos de infecção, seguida de inflamação e remodelamento tecidual (MONTEMAYOR *et al.*, 2019; SAHUQUILLO-ARCE *et al.*, 2016). Estes diferentes fatores associados e subseqüentes acabam estabelecendo um ‘‘ ciclo vicioso’’ entre infecção e inflamação, destruindo a parede brônquica como demonstrado na figura 1.

Figura 1.” Ciclo vicioso “ na patogênese das bronquiectasias



Adaptado de Flume *et al.*, 2018

Anteriormente, havia uma crença e indagações de que o trato respiratório inferior era um nicho estéril do hospedeiro, contudo, estudos recentes têm demonstrado que há uma colonização de microrganismos centrais e satélites nesta região. Os microrganismos centrais tem a característica de estarem presentes em altos níveis em pacientes saudáveis e os microrganismos satélites possuem um microcosmo variável (SAHUQUILLO-ARCE *et al.*, 2016a). A partir disso, diferentes autores têm proposto a existência de uma forte relação entre a microbiota do hospedeiro e doenças pulmonares crônicas, tais como as bronquiectasias (EINARSSON *et al.*, 2016a; HONARBAKHS; TAYLOR, 2015; ROGERS *et al.*, 2014). Além disso, outros estudos tem caracterizado que os pacientes que possuem maior exacerbação estão associados à diversidade microbiana existente nas vias aéreas inferiores, impactando diretamente na evolução clínica destes pacientes bronquiectasicos (MÁIZ *et al.*, 2015; PURCELL *et al.*, 2014; ROGERS *et al.*, 2014; ROGERS; VAN DER GAST; SERISIER, 2015). Esta relação, pode ocorrer através de mecanismos de virulência ou redução da imunidade do paciente, propiciando uma proliferação destes microrganismos impactando diretamente no avanço do quadro clínico da bronquiectasia.

Apesar de não estar claro, até o presente momento, se a infecção precede a bronquiectasia ou vice e versa, como demonstrado anteriormente, ainda assim os microrganismos tem exercido papel importante no estabelecimento e manutenção desta

doença. A atuação destes microrganismos está relacionada a inibição da liberação mucociliar, causando a destruição do epitélio respiratório e produzindo fatores de virulência e resistência que promovem a persistência da infecção (MARTINS *et al.*, 2021). Ademais, atuam superando a atividade do sistema imune e aumentando a resistência antimicrobiana (ISHAK; EVERARD, 2017; MONTEMAYOR *et al.*, 2019).

2.5 ETIOLOGIA DA DOENÇA

A etiologia das bronquiectasias é uma temática em constante desenvolvimento, pois a variabilidade e comportamento da doença em diferentes populações ainda não foi totalmente elucidada. São considerados para a patogênese das bronquiectasias três importantes mecanismos: (1) infecção, (2) obstrução das vias respiratórias e (3) fibrose peribrônquica. A partir destes mecanismos, tem sido estabelecido para o desenvolvimento da doença o modelo de “ ciclo vicioso ” apresentado por Cole e Wilson (MOULTON; BARKER, 2012). O modelo descreve como a doença se desenvolve, ao qual uma etapa acaba desencadeando a outra. Nas bronquiectasias após a liberação mucociliar ineficiente há a persistência de microrganismos na árvore sinobrônquica e logo acaba ocorrendo uma colonização microbiana. Durante o processo de super crescimento microbiano há o desenvolvimento de uma infecção e inflamação crônica, que resulta no dano tecidual, vindo a prejudicar a motilidade mucociliar (MCSHANE *et al.*, 2013; SAHUQUILLO-ARCE *et al.*, 2016b). Ainda, a partir do exposto, o paciente pode apresentar os três mecanismos envolvidos citados anteriormente ou apenas um deles pode ser considerado como principal ou único processo patogênico em questão, mas, na maioria dos casos, a infecção acaba estando presente na evolução da doença (CHALMERS; SETHI, 2017). Portanto, a infecção acaba tendo um papel importante para a compreensão e estabelecimento das bronquiectasias (MONTEMAYOR *et al.*, 2019; SAHUQUILLO-ARCE *et al.*, 2016b).

Apesar do processo de desenvolvimento da doença envolver primariamente as vias aéreas inferiores, doenças como as pneumonias recorrentes também podem comprometer o parênquima pulmonar com processos inflamatórios, edemas e fibrose, atuando na distorção da arquitetura alveolar (SUAREZ-CUARTIN; CHALMERS; SIBILA, 2016). Além das doenças correlacionadas, a bronquiectasia também pode ser relacionada a distúrbios hereditários que acabam expressando um fenótipo de produção excessiva e maior viscosidade do muco que recobre o epitélio do trato respiratório inferior (FLUME; CHALMERS; OLIVIER, 2018).

Além das pneumonias, o desenvolvimento da doença está relacionado diretamente com as principais causas infecciosas bronco-pulmonares como a tuberculose, infecções na infância como bronquite bacteriana prolongada e infecções por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (BILTON, 2008; HARE *et al.*, 2017; MARTINS *et al.*, 2021). Um estudo realizado nos Estados Unidos avaliou a cultura microbiológica para 1.406 indivíduos com bronquiectasias, identificando que 33 % continham presença de *Pseudomonas aeruginosa*, 12 % de *Staphylococcus aureus*, 8% de *Hemophilus influenza*, 5 % de *Stenotrophomonas maltophilia*, 3% de *Streptococcus pneumoniae* e que 63% dos pacientes continham micobactérias não-tuberculosas (MNT) na microbiota respiratória. Este estudo auxiliou na compreensão sobre a importância das MNT para o desenvolvimento das bronquiectasias (AKSAMIT *et al.*, 2017).

As MNTs normalmente acabam atuando como patógeno secundário nos pulmões que apresentam estrutura doente ou em pacientes com quadro de imunodepressão, mas estudos apontam estar relacionadas a 1 a 11,3% das causas de bronquiectasias (IMAM; DUARTE, 2020). As MNTs e bronquiectasia foram elucidadas anteriormente como amplamente relacionadas com populações de mulheres não tabagistas acima de 50 anos, (BUSCOT *et al.*, 2016; MCSHANE *et al.*, 2013; WANG, H. *et al.*, 2018). A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) também é uma doença que está relacionada a bronquiectasia, principalmente em pacientes que apresentam bronquiectasias centrais na TCR de tórax, sendo causada por uma reação imune à presença do *Aspergillus fumigatus* e avaliada em pacientes com asma de difícil controle e cortico-dependentes (MÁIZ *et al.*, 2015; QIN *et al.*, 2022; SHAH *et al.*, 1999). A ABPA demonstrou uma taxa de 1% a 8% das etiologias das bronquiectasias, sendo um importante fator o desenvolvimento dessa doença (IMAM; DUARTE, 2020).

Além das infecções e inflamações atuarem diretamente no avanço das bronquiectasias, esses processos também podem vir a desencadear o desenvolvimento de câncer. Apesar da relação entre bronquiectasias e desenvolvimento de câncer não ter sido elucidada (ABAD *et al.*, 2020; CHUNG *et al.*, 2016), os processos infecciosos persistentes por agentes patogênicos e inflamações crônicas já demonstraram uma clara relação com os processos de carcinogênese (NEY; COBUCCI; SOUZA, 2014). Entre os mediadores conduzidos pela inflamação, ocorrem a geração e presença de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento celular, enzimas, metaloproteinases, além de micro-RNAs específicos (WARD, 2002). Esta atividade coletiva desses mediadores acaba tendo um papel importante na ativação da resposta inflamatória antitumorogênica e também da resposta pró-tumorogênica. Esta ativação acaba ocorrendo por diferentes vias, atuando diretamente na

indução de alterações nos processos de proliferação, apoptose, metilação do DNA e angiogênese (KOVALCHUK; WALZ; KOVALCHUK, 2014). Contudo, essa complexa cascata pode desencadear outros processos devido a inflamação crônica por exemplo, podendo resultar em mutação do DNA e carcinogênese.

Este ciclo que envolve processos inflamatório sistêmicos e estresse oxidativo poderá inclusive causar danos a nível cromossômico, fato ainda não elucidado na literatura. Neste contexto, uma avaliação do potencial mutagênico mensurada pelo dano celular, incluindo mudanças a nível de quebra cromossômica, poderiam esclarecer sua contribuição real durante o estabelecimento e manutenção da morbidade através dos quadros de bronquiectasias.

A aspiração de corpos estranhos, lesões intraluminais obstrutivas como tumores carcinóides ou compressões extraluminais por linfonodos também são consideradas causas comuns no desenvolvimento de bronquiectasias (HAWORTH *et al.*, 2014; KING, 2009). Esta associação ocorre devido à obstrução brônquica e/ou infecção secundária desenvolvidas durante a presença destes quadros clínicos. Além disso, alterações no sistema imunológico local, como a presença de discinesia ciliar primária ou sistêmica como nos casos de hipogamaglobulinemia e imunossupressão prolongada, também são consideradas como possíveis causas de bronquiectasias, pois desencadeiam repetidas infecções no sistema respiratório (KING, 2009; WELSH *et al.*, 2013). Estas causas combinadas demonstraram compor de 1% até 10% das etiologias das bronquiectasias, segundo uma revisão recente proposta por Imam e Duarte (2020).

Apesar dos avanços em análises laboratoriais, clínicas e genéticas, ainda assim, não foi possível até o momento identificar entre 26 e 53% das causas de bronquiectasias. A etiologia da doença é tão complexa e variável que até mesmo doenças auto-imunes como artrite reumatoide (1,4% até 10% das causas da doença) também já foram descritas como sendo associadas a bronquiectasias, contudo, seu mecanismo fisiopatológico ainda é desconhecido (IMAM; DUARTE, 2020). Outras doenças são raramente relacionadas a doença, como traqueobroncomalacia, traqueomegalia e Síndrome de Marfan (KING, 2009).

A grande amplitude das causas de bronquiectasia não fibrocística se dá principalmente devido relação intrínseca com a população em que a doença está sendo avaliada. Além disso, a presença da doença também tem sido observada de forma frequente em pacientes com DPOC (3,4 a 15% das etiologias) e, raramente, em pacientes com asma (3,3 a 5,4% das etiologias descritas) (IMAM; DUARTE, 2020). O estudo realizado por Aksamit *et al* (2017), demonstrou que há evidências clínicas, avaliadas a partir da tomografia computadorizada de alta resolução, da presença de bronquiectasias em cerca de 50% de pacientes com DPOC

estável. Ainda, o estudo apresentou que essa relação estava correlacionada a função pulmonar, ao qual demonstrou uma limitação do fluxo aéreo em 51% dos pacientes avaliados, enquanto que 26% demonstrou função pulmonar normal. A partir disso, os autores constataram que os pacientes com DPOC e bronquiectasias apresentaram um quadro de exacerbações mais graves de DPOC, além de maiores níveis de colonização bacteriana nas vias aéreas inferiores (AKSAMIT *et al.*, 2017).

De forma mais complexa, a relação entre bronquiectasia e DPOC tem sido elucidada por diferentes autores, explicitando que estes pacientes possuem um aumento significativo na inflamação brônquica, exacerbações mais longas e intensas, maior frequência de colonizações na mucosa brônquica por microrganismos potencialmente patogênicos e um maior comprometimento funcional (maior dispnéia e piora na função pulmonar) (ASANOV *et al.*, 2021; HURST *et al.*, 2015; PATEL *et al.*, 2004). Em um estudo desenvolvido por Martínéz-García *et al.*, (2019), a prevalência de bronquiectasias em pacientes com DPOC moderada a grave apresentou uma taxa de 57,6% e apresentou principalmente o tipo cilíndrico da doença, sendo localizada nos lobos inferiores. Estes dados quanto a distribuição de frequência foi muito semelhante ao encontrado por Patel *et al.*, (2004). A partir destes resultados, ambos os autores concluíram que a presença de uma obstrução de fluxo aéreo grave ($VEF1 \leq 50\%$), cultura positiva para microrganismos potencialmente patogênicos em amostras de escarro e ao menos uma internação hospitalar por exacerbação aguda ocorrida no ano anterior acabaram sendo fatores independentes, mas associados a bronquiectasias em pacientes com DPOC e quadro clínico moderado ou grave (GOEMINNE; DUPONT, 2010).

Por fim, a etiologia das bronquiectasias é caracterizada por uma grande heterogeneidade de causas e apresentações. A amplitude da sua variabilidade é refletida diretamente na compreensão da doença, onde a sua gênese não é determinada em cerca de 50% dos casos e a partir disso acaba sendo classificada como bronquiectasias idiopáticas. Guan *et al.*, (2018), identificou que cerca de 13% dos pacientes que apresentam bronquiectasia possuem susceptibilidade genética (principalmente discinesia ciliar e deficiência de IgA secretora), contribuindo como um importante fator na existência da doença. Além disso, esta condição genética pode afetar o sistema de defesa da via aérea e atuando de forma permanente na perpetuação do ciclo vivenciado nesta patologia (GUAN *et al.*, 2018).

A partir do exposto, diferentes pontos são importantes para a avaliação das bronquiectasias em um contexto brasileiro e principalmente em uma região no extremo sul do país. Há uma inexistência de dados sobre a prevalência da doença nesta região, o que acaba limitando as possíveis ações de saúde para melhoria de um quadro que pode ou não ser mais

agravante nesta região em comparação com o restante do país. Outro importante ponto, é a aplicação de um estudo piloto que auxilia na compreensão inicial do cenário vivenciado dentro de uma determinada população e direciona estudos posteriores com melhores estratégias e condições para descrição dos fatores que podem influenciar na prevalência e incidência da doença. As análises mutagênicas em pacientes com bronquiectasias também é um ponto a ser destacado, devido a relação das recorrências, sintomas e causas das bronquiectasias poderem impactar em processos de carcinogênese, havendo uma lacuna no conhecimento sobre essa relação. Além disso, também devemos destacar o importante papel dos microorganismos e infecções no avanço das bronquiectasias, o que justifica a necessidade de avaliar e identificar os grandes grupos de bactérias que podem estar presentes nas vias aéreas de pacientes bronquiectásicos.

MICRONÚCLEO E CARCINOGENESE

O teste do micronúcleo é um método amplamente utilizado para o biomonitoramento genotóxico das populações, ao qual visa realizar a avaliação do potencial mutagênico de condições ou agentes químicos (DOS SANTOS MAIDANA *et al.*, 2021). Esta avaliação é realizada através da quantificação dos micronúcleos em culturas celulares animal ou vegetal. Além da avaliação genotóxica de agentes nocivos, os ensaios de micronúcleo também são aplicados em estudos com interindividuais, afim de avaliar a predição ou sensibilidade de determinada população ao desenvolvimento de mutações (DE LOS A. GUTIÉRREZ *et al.*, 2020). A partir disso, este teste é considerado para avaliação de mutações e tem sido aplicado com sucesso na detecção de agentes clastogênicos (que realizam a quebra cromossômica) e na detecção de agentes aneugênicos (que acabam induzindo aneuploidia ou segregação cromossômica anormal) (BONASSI *et al.*, 2011).

Os micronúcleos acabam surgindo através das células filhas em decorrência de danos, não reparados ou reparados erroneamente a nível cromossômico. Estes corpúsculos acabam apresentando uma estrutura similar ao núcleo principal, tendo também o seu DNA recoberto pelo envoltório nuclear (PREETHI; CHIKKANARASAI AH; BETHUR, 2016). A sua origem acaba dando através a divisão mitótica, devido à quebra cromossômica ou atraso cromossômico na anáfase (ESPITIA-PÉREZ *et al.*, 2018). Desta forma qualquer fragmento ou cromossomo(s) inteiro(s) acabam sendo separados do núcleo principal, formando assim, um pequeno núcleo ao lado deste, que é denominado de micronúcleo (SAHIN *et al.*, 2009).

As rupturas cromossômicas acabam originando fragmentos cromossômicos acêntricos que, por não conterem centrômero, acabaram sendo excluídos dos núcleos filhos durante a divisão celular. Esta separação acaba ocorrendo durante o fuso mitótico na fase de anáfase. Estes fragmentos formam membrana nuclear e aparecem no citoplasma como pequenos núcleos (LORENZONI *et al.*, 2017).

O aumento na presença de micronúcleos em diferentes estudos, têm sido correlacionados com o desenvolvimento de câncer. Devido parte considerável da carcinogênese considerar a mutação uma via para o desenvolvimento de diferentes tipos de câncer. A inserção de um gene supressor de tumor no micronúcleo, pode consequentemente desenvolver a perda do mesmo, somados com um acúmulo de mutações poderá gerar neoplasia e, portanto, ser uma etapa para a carcinogênese (THOMAS; FENECH, 2011).

Aparentemente a ação de qualquer agente químico genotóxico ou danos ao tecido como ocorre com as bronquiectasias podem induzir ao aumento na frequência de micronúcleos. Os diferentes tecidos animal e vegetal, desde que realizem multiplicação celular podem ser acometidos pela ocorrência de aberrações cromossômicas. A partir disso, o teste de micronúcleo tornou-se uma ferramenta amplamente aplicada nos mais diversos campos da pesquisa, incluindo da medicina, afim de compreender a dinâmica de populações acometidas por doenças, segurança de inúmeras substâncias e predisposições (HAGMAR *et al.*, 1998).

Com base nisso, há diferentes estudos que buscam avaliar os impactos ambientais, genéticos em diferentes populações. Havendo inclusive um programa que conta com uma colaboração mundial científica nomeada de HUMAN MicroNucleus Project (HUMN) para se delinear e obter dados de diferentes centros e populações. O objetivo desta método é justamente identificar as variáveis de confusão (viés) nas metodologias empregadas de micronúcleo e determinar fatores associados (LADEIRA; SMAJDOVA, 2017).

As pesquisas que descrevem os danos citogenéticos em células epiteliais humanas tiveram um aumento considerável a partir da década de 80, com números cada vez maiores de laboratórios e pesquisadores utilizando o teste de micronúcleos em seus estudos (HOLLAND *et al.*, 2008). As células esfoliadas acabam possuindo um grande potencial como ferramenta de biomonitoramento de populações humanas, pois a facilidade com que se pode proceder a coletas de células permiti sua fácil aplicação. As mucosas como a epitelial da boca, nariz e bexiga são exemplos de regiões que acabam fornecendo materiais por meio de técnicas simples e não invasivas (TAPISSO *et al.*, 2009).

Para análise de MN em cavidade nasal, podemos utilizar a coleta de um tecido que tem uma alta taxa de divisão celular. Um exemplo disto, é o estudo realizado por Ramirez e

Saldanha (2002), ao qual vou verificado o aumento na frequência de micronúcleos em pacientes alcoolistas portadores de carcinomas orofaríngeos. O estudo inclusive acabou discutindo que o método poderia ser aplicado para monitoramento da evolução clínica da lesão, comparando frequências intra e inter indivíduos, em processos de pré e pós tratamento (RAMIREZ; SALDANHA, 2002).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do estudo consistiu em uma avaliação de prevalência de bronquiectasia e fatores clínicos associados, além de avaliação mutagênica e microbiológica em pacientes estáveis com bronquiectasias não fibrose cística atendidos no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário Miguel Riet Corrêa Jr. (FURG).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Mensurar a razão de prevalência de fatores associados às bronquiectasias em ambulatório pneumológico no HU-FURG.

Avaliar a colonização por bactérias potencialmente patogênicas nas vias aéreas dos pacientes bronquiectásicos atendidos neste ambulatório.

Avaliar o risco mutagênico dos pacientes bronquiectásicos atendidos em ambulatório pneumológico no HU-FURG.

Identificar fatores de risco e variáveis relacionadas a bronquiectasias na região estudada.

Promover uma abordagem e descrição inicial da população afim de direcionar novos estudos sobre bronquiectasias na região estudada.

4. ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo fez parte de um projeto maior intitulado “Impacto clínico da colonização fúngica e bacteriana das vias áreas em pacientes com bronquiectasia não

fibrose cística” o qual foi submetido à análise e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde (CEPAS) da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), processo 23116.006049-2018-10. A coleta dos dados foi realizada conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) Nº 466/2012, a qual trata sobre pesquisa com seres humanos, os participantes da pesquisa são esclarecidos sobre o objetivo do estudo e, logo após, é solicitada a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (Apêndice II).

A coleta de dados para o estudo foi desenvolvida garantindo-se a privacidade e a confidência dos dados e informações prestadas pelos médicos, enfermeiras e demais funcionários envolvidos no atendimento dos pacientes. Sendo tais dados sigilosos e utilizados apenas para este estudo, não causando nenhum tipo de constrangimento aos sujeitos da pesquisa. Os dados coletados estão mantidos com o pesquisador durante cinco anos e serão destruídos após este prazo.

O trabalho foi encerrado em caso de omissão de dados, inviabilidade na coleta dos dados e caso a pesquisa venha prejudicar a dinâmica de trabalho dos serviços envolvidos no estudo. Os recursos materiais para a realização das atividades foram obtidos na própria Universidade, não havendo necessidade de obter recursos próprios para este fim. Ademais, a pesquisa foi suspensa e/ou encerrada quando houve algum evento adverso grave que poderia resultar em risco ou danos aos pacientes e/ou à equipe envolvida em qualquer uma das etapas desenvolvidas.

5. BIBLIOGRAFIA

- ABAD, M. S. C. *et al.* Prevalence and burden of bronchiectasis in a lung cancer screening program. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 1–11, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231204>
- AKSAMIT, T. *et al.* Bronchiectasis Research Registry Consortium. **Chest**, [s. l.], v. 151, n. 5, p. 982–992, 2017.
- ALAN, B. F.; ARKER, M. . BRONCHIECTASIS. **MEDICAL PROGRESS**, [s. l.], v. 346, n. 18, p. 1383–1393, 2002.

- ALESSANDRI, A. L. *et al.* Resolution of inflammation: Mechanisms and opportunity for drug development. **Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 139, n. 2, p. 189–212, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.006>
- ALIBERTI, S. *et al.* Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1–6, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1050-0>
- AMATI, F. *et al.* The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 28, n. 154, p. 1–12, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2019>
- ANWAR, G. A. *et al.* Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 107, n. 7, p. 1001–1007, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.013>
- AP, C.; N, P. Bronquiectasias - Uma Doença Órfã. **Pulmão RJ**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 201–208, 2014. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007001500009&script=sci_arttext
- ASANOV, M. *et al.* Genomic instability in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis of studies using the micronucleus assay. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], v. 787, p. 108344, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108344>
- ATHANAZIO, R. *et al.* Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: An analysis of six cohorts. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0417-3>
- ATHANAZIO, R. A. Bronchiectasis: moving from an orphan disease to an unpleasant socioeconomic burden. **ERJ Open Research**, [s. l.], v. 7, n. 4, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1183/23120541.00507-2021>
- BARNES, P. J.; SHAPIRO, S. D.; PAUWELS, R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 672–688, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00040703>
- BILTON, D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 14, p. 595–599, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328312ed8c>
- BONAITI, G. *et al.* Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2015, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/197950>
- BONASSI, S. *et al.* The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. [S. l.: s. n.], 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.06.005>

- BRASIL. **Doenças Respiratórias Crônicas**. Brasília: [s. n.], 2010.
- BUSCOT, M. *et al.* Phenotyping Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A 10-Year Cohort Study in a French Regional University Hospital Center. **Respiration**, [s. l.], v. 92, n. 1, p. 1–8, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1159/000446923>
- CAVALCANTE, D. N. de C. *et al.* Effects of age, sex, medication, and environmental conditions on genetic alterations in oral mucosa cells. **Heliyon**, [s. l.], v. 5, n. 6, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01840>
- CEPPI, M. *et al.* Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], v. 705, n. 1, p. 11–19, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2009.11.001>
- CHALMERS, J. D.; ALIBERTI, S.; BLASI, F. Management of bronchiectasis in adults. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 45, n. 5, p. 1446–1462, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00119114>
- CHALMERS, J. D.; SETHI, S. Raising awareness of bronchiectasis in primary care: Overview of diagnosis and management strategies in adults. **npj Primary Care Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 1–8, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0019-9>
- CHANDRASEKARAN, R. *et al.* Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 83, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0638-0>
- CHUNG, W. S. *et al.* Bronchiectasis and the risk of cancer: A nationwide retrospective cohort study. **International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 682–688, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12599>
- CHUNG, W. S. *et al.* Increased risk of lung cancer among patients with bronchiectasis: A nationwide cohort study. **Qjm**, [s. l.], v. 109, n. 1, p. 17–25, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu237>
- DAS, L.; KOVESI, T. A. Bronchiectasis in children from Qikiqtani (Baffin) Region, Nunavut, Canada. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 96–100, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-257OC>
- DE LA ROSA, D. *et al.* Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment. **Chronic Respiratory Disease**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 361–371, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1177/1479972316643698>
- DE LOS A. GUTIÉRREZ, M. *et al.* Monitoring human genotoxicity risk associated to urban and industrial Buenos Aires air pollution exposure. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 13995–14006, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07863-9>
- DE MELO, M. C.; BARROS, H.; DONALISIO, M. R. Temporal trend of tuberculosis in

- Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 1–14, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00081319>
- DEMEDTS, I. K. *et al.* Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 7, p. 1–10, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-53>
- DIEL, R. *et al.* Incidence of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis in Germany – A healthcare insurance claims data analysis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 151, n. September 2018, p. 121–127, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.007>
- DIMAKOU, K. *et al.* Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 116, p. 1–7, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.001>
- DOS SANTOS MAIDANA, M. *et al.* Oral cytological changes in young adults related to alcohol consumption. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 126, p. 105127, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2021.105127>
- EBSERH. **Abordagem das bronquiectasias**. [S. l.], 2021. Available at: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/aceso-a-informacao/protocolos-e-pops/hospital-universitario-walter-candidio/protocolos/unidade-do-sistema-respiratorio/pro-ures-012-abord-de-bronquiectasias.pdf>.
- EINARSSON, G. G. *et al.* Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. **Thorax**, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 795–803, 2016a. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207235>
- EINARSSON, G. G. *et al.* Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. **Thorax**, [s. l.], 2016b. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207235>
- ESPITIA-PÉREZ, L. *et al.* Cytogenetic instability in populations with residential proximity to open-pit coal mine in Northern Colombia in relation to PM10 and PM2.5 levels. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [s. l.], v. 148, n. May 2017, p. 453–466, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.10.044>
- FIGUEIREDO, M. R. *et al.* Isolation of and risk factors for airway infection with pseudomonas aeruginosa in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 3–9, 2021. Available at: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210017>
- FLUME, P. A.; CHALMERS, J. D.; OLIVIER, K. N. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. **The Lancet**, [s. l.], v. 392, n. 10150, p. 880–890, 2018. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31767-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31767-7)

- GOEMINNE, P.; DUPONT, L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: Diagnosis and management in 21st century. **Postgraduate Medical Journal**, [s. l.], v. 86, n. 1018, p. 493–501, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.091041>
- GOUDOURIS, E. S. *et al.* Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 Patients with Inborn Errors of Immunity: A Cross-Sectional Study. **Journal of Clinical Immunology**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 1479–1489, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01066-8>
- GUAN, W. J. *et al.* Next-generation sequencing for identifying genetic mutations in adults with bronchiectasis. **Journal of Thoracic Disease**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 2618–2630, 2018. Available at: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.134>
- HAGMAR, L. *et al.* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: A report from the European study group on cytogenetic biomarkers and health (ESCH). **Cancer Research**, [s. l.], 1998.
- HARE, K. M. *et al.* Streptococcus pneumoniae and chronic endobronchial infections in childhood. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 52, p. 1532–1545, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1002/ppul.23828>
- HAWORTH, C. S. *et al.* Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic pseudomonas aeruginosa infection. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 189, n. 8, p. 975–982, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2208OC>
- HOLLAND, N. *et al.* The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. [S. l.: s. n.], 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.03.007>
- HONARBAKHS, S.; TAYLOR, G. P. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1002-0>
- HURST, J. R. *et al.* COPD-bronchiectasis overlap syndrome. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 310–313, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00170014>
- IMAM, J. S.; DUARTE, A. G. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 166, n. November 2019, p. 105940, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105940>
- ISHAK, A.; EVERARD, M. L. Persistent and recurrent bacterial Bronchitis-A paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 5, n. February, p. 1–9, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>
- JEGGO, P. A.; PEARL, L. H.; CARR, A. M. DNA repair, genome stability and cancer: A historical perspective. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 35–42, 2016.

Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.4>

- JUNIOR, N. S. F. *et al.* Prevalence and burden of bronchiectasis in a lung cancer screening program. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. e0185413, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231204>
- KING, P. *et al.* Bronchiectasis. **Internal Medicine Journal**, [s. l.], v. 36, n. 11, p. 729–737, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01219.x>
- KING, P. T. The pathophysiology of bronchiectasis. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, [s. l.], v. 4, p. 411–419, 2009. Available at: <https://doi.org/10.2147/copd.s6133>
- KINNULA, V. L.; CRAPO, J. D. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 167, n. 12, p. 1600–1619, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1479SO>
- KOVALCHUK, O.; WALZ, P.; KOVALCHUK, I. Does bacterial infection cause genome instability and cancer in the host cell? **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, [s. l.], v. 761, p. 1–14, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.01.004>
- KOVESI, T. Respiratory disease in Canadian First Nations and Inuit children. **Paediatrics and Child Health (Canada)**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 376–380, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1093/pch/17.7.376>
- KREUTER, M.; COTTIN, V. The threat in chronic lung diseases: Acute exacerbations. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 26, n. 145, p. 1–2, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0075-2017>
- LADEIRA, C.; SMAJDOVA, L. The use of genotoxicity biomarkers in molecular epidemiology: applications in environmental, occupational and dietary studies. **AIMS Genetics**, [s. l.], v. 04, n. 03, p. 166–191, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3934/genet.2017.3.166>
- LEAL, L. F. *et al.* Indication, access, and use of medicines for chronic respiratory diseases in Brazil: Results from the national survey on access, utilization, and promotion of rational use of medicines in Brazil (PNAUM), 2014. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 1–13, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00208217>
- LEE, A. L.; BURGE, A. T.; HOLLAND, A. E. **Airway clearance techniques for bronchiectasis**. [S. l.: s. n.], 2015a. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub3>
- LEE, A. L.; BURGE, A. T.; HOLLAND, A. E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2015, n. 11, 2015b. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub3>

- LOEBINGER, M. R. *et al.* Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 843–849, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00003709>
- LORENZONI, D. C. *et al.* Could formaldehyde induce mutagenic and cytotoxic effects in buccal epithelial cells during anatomy classes? **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, [s. l.], 2017. Available at: <https://doi.org/10.4317/medoral.21492>
- MACHADO, B. C. *et al.* Prognostic Factors in Adult Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. **Lung**, [s. l.], v. 196, n. 6, p. 691–697, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0165-z>
- MÁIZ, L. *et al.* Prevalence and factors associated with isolation of aspergillus and candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Respiration**, [s. l.], v. 89, n. 5, p. 396–403, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1159/000381289>
- MALTA, D. C. *et al.* Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 599–608, 2014. Available at: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742014000400002>
- MALUF, S. W. *et al.* DNA damage in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [s. l.], v. 626, n. 1–2, p. 180–184, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.10.002>
- MAO, B. *et al.* The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 5, n. 507, p. 1–9, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep10961>
- MAROSTICA, P. J. C.; FISCHER, G. B. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. **Paediatric Respiratory Reviews**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 275–280, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.008>
- MARTÍNEZ-GARCÍA, Miguel A. *et al.* Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 1357–1367, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00026313>
- MARTÍNEZ-GARCÍA, Miguel Angel *et al.* Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. **Chest**, [s. l.], v. 128, p. 739–745, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.739>
- MARTINS, K. B. *et al.* Staphylococcus aureus and its Effects on the Prognosis of Bronchiectasis. **Microbial Drug Resistance**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 823–834, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0352>
- MCCALLION, P.; DE SOYZA, A. Cough and bronchiectasis. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 47, p. 77–83, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.04.010>
- MCDONNELL, M. J. *et al.* Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: An

- analysis of seven European cohorts. **Thorax**, [s. l.], 2016. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>
- MCDONNELL, Melissa J. *et al.* Non cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 109, n. 6, p. 716–726, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.021>
- MCSHANE, P. J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 188, n. 6, p. 647–656, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0411CI>
- MEERBURG, J. J. *et al.* Diagnosis and quantification of bronchiectasis using computed tomography or magnetic resonance imaging: A systematic review: Diagnostic criteria for bronchiectasis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 170, n. March, p. 105954, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105954>
- METERSKY, M. L. *et al.* The prevalence and significance of *Staphylococcus aureus* in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 365–370, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-426OC>
- MONTEAGUDO, M. *et al.* Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 121, p. 26–31, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.014>
- MONTEMAYOR, K. *et al.* Non–cystic fibrosis bronchiectasis: Microbiology, clinical outcomes, and pharmacotherapy practices. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 199, n. 5, p. 651–653, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0848RR>
- MOULTON, B. C.; BARKER, A. F. Pathogenesis of Bronchiectasis. **Clinics in Chest Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 211–217, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.004>
- NEY, R.; COBUCCI, O.; SOUZA, P. C. De. REVISÃO O papel da inflamação na carcinogênese induzida pelo HPV. **FEMINA**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 61–64, 2014.
- O'DONNELL, A. E. Bronchiectasis update. **Current Opinion in Infectious Diseases**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 194–198, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000445>
- O'GRADY, K. A. F.; CRIPPS, A. W.; GRIMWOOD, K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. **Respirology**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 107–114, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.13446>
- O'NEILL, K.; O'DONNELL, A. E.; BRADLEY, J. M. Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis. **Respirology**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 227–237, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.13459>

- OLM, M. A. K. *et al.* Severe pulmonary disease in an adult primary ciliary dyskinesia population in Brazil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45017-1>
- ORGANIZATION, W. H. **Global tuberculosis report 2021**. [S. l.], 2021. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 1 jun. 2022.
- PADILLA-GALO, A. *et al.* Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: A study in 398 patients. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–11, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0746-7>
- PATEL, I. S. *et al.* Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 170, n. 4, p. 400–407, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-648OC>
- PEREIRA, Monica Corso *et al.* Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 1–24, 2019.
- PEREIRA, Mônica Corso *et al.* Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. e20190122, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
- PEREIRA, Mônica Corso *et al.* Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], 2019. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
- POLVERINO, E. *et al.* **European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis**. [S. l.: s. n.], 2017. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
- POLVERINO, E. *et al.* The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: State of the art and future directions. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 52, n. 3, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00328-2018>
- PREETHI, N.; CHIKKANARASAI AH, N.; BETHUR, S. S. Genotoxic effects of X-rays in buccal mucosal cells in children subjected to dental radiographs. **BDJ Open**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 16001, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1038/bdjopen.2016.1>
- PURCELL, P. *et al.* Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. **BMC Microbiology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–11, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-130>
- QIN, L. *et al.* Profile of Clinical and Analytical Parameters in Bronchiectasis Patients during the COVID-19 Pandemic: A One-Year Follow-Up Pilot Study. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 6, 2022. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11061727>
- QUINN, T. M.; HILL, A. T. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in the elderly: Current

- perspectives. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 13, p. 1649–1656, 2018. Available at: <https://doi.org/10.2147/CIA.S143139>
- QUINT, J. K. *et al.* Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. **European Respiratory Journal**, [s. l.], 2016a. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>
- QUINT, J. K. *et al.* Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 186–193, 2016b. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>
- RAJENDRASOZHAN, S. *et al.* Deacetylases and NF- κ B in redox regulation of cigarette smoke-induced lung inflammation: Epigenetics in pathogenesis of COPD. **Antioxidants and Redox Signaling**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 799–811, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1938>
- RAMIREZ, A.; SALDANHA, P. H. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. **Genetics and Molecular Research**, [s. l.], v. 1, p. 246–266, 2002.
- REDONDO, M. *et al.* Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. **Breathe**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 222–235, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1183/20734735.007516>
- REID, L. M. A. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. **Thorax**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 233–247, 1950. Available at: <https://doi.org/10.1136/thx.5.3.233>
- RINGSHAUSEN, F. C. *et al.* Bronchiectasis in Germany: A population-based estimation of disease prevalence. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 1805–1807, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2015>
- ROGERS, G. B. *et al.* A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 496–503, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-335OC>
- ROGERS, G. B. *et al.* Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. **Thorax**, [s. l.], v. 68, n. 8, p. 731–737, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203105>
- ROGERS, G. B.; VAN DER GAST, C. J.; SERISIER, D. J. Predominant pathogen competition and core microbiota divergence in chronic airway infection. **ISME Journal**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 217–225, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.124>
- SAHIN, A. *et al.* Evaluation of the genotoxic effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure on nuclear medicine workers. **Nuclear Medicine and Biology**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 575–578, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2009.02.003>
- SAHUQUILLO-ARCE, J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: The long road to

- multidrug resistant bacteria. **Community Acquired Infection**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 110–117, 2016a. Available at: <https://doi.org/10.4103/2225-6482.198491>
- SAHUQUILLO-ARCE, J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: The long road to multidrug resistant bacteria. **Community Acquired Infection**, [s. l.], 2016b. Available at: <https://doi.org/10.4103/2225-6482.198491>
- SEITZ, A. E. *et al.* Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. **Chest**, [s. l.], v. 142, n. 2, p. 432–439, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2209>
- SHAH, P. L. *et al.* Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1340–1344, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14613409>
- SOMAYAJI, R.; RAMOS, K. J.; HOFFMAN, L. R. **Understanding the role of *Staphylococcus aureus* in non-cystic fibrosis bronchiectasis: Where are we now?**. [S. l.: s. n.], 2018. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201712-944ED>
- SUAREZ-CUARTIN, G.; CHALMERS, J. D.; SIBILA, O. Diagnostic challenges of bronchiectasis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 116, p. 70–77, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.014>
- TAPISSE, J. T. *et al.* Induction of micronuclei and sister chromatid exchange in bone-marrow cells and abnormalities in sperm of Algerian mice (*Mus spretus*) exposed to cadmium, lead and zinc. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [s. l.], v. 678, p. 59–64, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.07.001>
- TARSO, P. De; DALCIN, R.; PERIN, C. Diagnóstico e tratamento das Bronquiectasias: uma atualização. **Clinical & Biomedical Research**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 51–60, 2007.
- THOMAS, P.; FENECH, M. Buccal micronucleus cytome assay. **Methods in Molecular Biology**, [s. l.], 2011. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-409-8_17
- TOLBERT, P. E.; SHY, C. M.; ALLEN, J. W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, [s. l.], v. 271, n. 1, p. 69–77, 1992. Available at: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(92\)90033-I](https://doi.org/10.1016/0165-1161(92)90033-I)
- TRZECIAK, A. R. *et al.* Age, sex, and race influence single-strand break repair capacity in a human population. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 45, n. 12, p. 1631–1641, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.031>
- WANG, H. *et al.* Clinical characteristics and validation of bronchiectasis severity score systems for post-tuberculosis bronchiectasis. **Clinical Respiratory Journal**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 2346–2353, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1111/crj.12911>
- WANG, Z. L. Bronchiectasis: Still a problem. **Chinese Medical Journal**, [s. l.], v. 127, n. 1, p. 157–172, 2014. Available at: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366->

6999.20132165

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 351–360, 2002.

WELSH, E. J. *et al.* Interventions for bronchiectasis: An overview of Cochrane systematic reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2013, n. 2, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010337>

WRONG, O. Osler and my father. **Journal of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 96, n. 9, p. 462–464, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.9.462>

6. CARTA DE ACEITE ARTIGO 1.

04-May-2022

Dear Dr. Ramos:

Your manuscript entitled "Mutagenic damage among bronchiectasis patients attending in the pulmonology sector of a hospital in southern Brazil" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Revista da Associação Médica Brasileira.

Your manuscript ID is RAMB-2022-0178.R1.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/ramb-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/ramb-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Revista da Associação Médica Brasileira.

Sincerely, Revista da Associação Médica Brasileira Editorial Office

7. MANUSCRITOS

7.1 ARTIGO 1. Foi aceito e está em processo de publicação na revista da Associação Médica brasileira (RAMB). Qualis B3

Mutagenic damage among bronchiectasis patients attending in the pulmonology sector of a hospital in southern Brazil

Daniel Wenceslau Votto Olmedo^{1,2}, Katheryne Benini Martins^{1,2}, Milene Machado Paz^{1,2}, Caroline Lopes Feijo Fernandes^{1,3}, Flavio Manoel Rodrigues da Silva Júnior^{1,3}, Daniela Fernandes Ramos^{1,2*}

Abstract

Background. Bronchiectasis is a chronic respiratory disease characterized by inflammation, irreversible dilation of the bronchi and recurrent pulmonary infections, with a high morbidity and mortality rate, but is little studied from the point of view of its prevalence and associated factors not directly related to respiratory prognosis. **Objective.** As it is a disease related to the exacerbation of the inflammatory process and oxidative stress, the present study searched to investigate the micronucleus (MN) frequency in patients with and without bronchiectasis treated at a specialized pulmonology service in a hospital in the extreme south of Brazil. **Methods.** Patients with a confirmed tomographic diagnosis of bronchiectasis were defined as cases. Mutagenicity was evaluated by the MN test in patients' oral mucosa cells. Data collection was performed through a questionnaire containing socioeconomic, demographic, lifestyle and health conditions information. **Results.** Of the 95 patients involved in the study, 21 (22.1%) were diagnosed with bronchiectasis aged between 12 and 89 years. There was no significant difference in the frequency of MN between patients with and without bronchiectasis. There was a significant positive association between age and frequency of MN among patients with bronchiectasis, but this association does not occur among patients without the disease. **Conclusion.** This study was the first to investigate data on the prevalence and clinical and epidemiological aspects of this chronic disease in Brazil, especially those related to the genotoxicity outcome.

Keywords: non-cystic fibrosis, micronucleus, mutagenesis, prognosis.

1. Introduction

Chronic respiratory diseases (CRD) affect hundreds of millions of people around the world, and their worsening is increasingly recognized as one of the main causes of loss of quality of life and mortality associated with the disease (KREUTER; COTTIN, 2017).

CRD affect both the upper and lower airways, with the most common morbidities being allergic rhinitis, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, asthma (BRASIL, 2010) and bronchiectasis. The latter has been shown to be a more frequent pathology than previously considered, but with few studies (PEREIRA, Mônica Corso *et al.*, 2019).

Bronchiectasis is characterized by an abnormal and irreversible dilation of the bronchi that results in bacterial colonization, impaired mucociliary clearance and chronic inflammation of the bronchial mucosa with the consequent gradual destruction of lung tissue (CHALMERS; SETHI, 2017)(FLUME; CHALMERS; OLIVIER, 2018). This inflammatory process is progressive and results in a cycle of worsening lung injury (POLVERINO *et al.*, 2018).

The biological mechanism for the epidemiological association of chronic respiratory diseases and the subsequent development of lung cancer remains unclear. However, the lungs are in direct contact with high concentrations of oxygen and pollutants (KINNULA; CRAPO, 2003). In addition to these factors, an important component of lung disease is inflammation and activation of inflammatory cells that produce reactive oxygen species and can lead to oxidative stress (ALESSANDRI *et al.*, 2013; KINNULA; CRAPO, 2003; RAJENDRASOZHAN *et al.*, 2008), being this, one of the main factors responsible for direct damage, enhancing other participating mechanisms such as inflammation, changes in the balance between proteases and antiproteases in the lungs and apoptosis (BARNES; SHAPIRO; PAUWELS, 2003; DEMEDTS *et al.*, 2006). Thus, lung cancer can be attributed to chronic inflammation and recurrent infection of bronchial trees that can activate multiple oncogenic pathways and facilitate the development of tumors (CHUNG *et al.*, 2016).

Considering that the evolution of bronchiectasis and many other chronic lung diseases involves a vicious cycle consisting of bronchial changes, which predispose to lower lung clearance, leading to recurrent infections and increasing the inflammatory process, genomic instability, in turn, could act as a critical step for the worsening of the clinical picture of these patients and even induce mutations or epigenetic alterations that may be associated with irreversible damages such as the appearance of lung cancer (AMATI *et al.*, 2019)(JEGGO; PEARL; CARR, 2016).

Studies have shown that there is a significant association between the increased frequency of chromosomal damage measured by the micronucleus (MN) test and other chronic lung diseases such as COPD, highlighting this technique as a non-invasive, robust and low-cost method to early predict phenotypic and biological changes in individuals at high risk of developing lung cancer (ASANOV *et al.*, 2021).

Pathologies with similar conditions in terms of the inflammatory process and oxidative stress have been associated with the occurrence of mutagenesis and among the most widely chosen biomarkers for study is the MN test. Given the scarcity of information on bronchiectasis and triggering factors, this study aimed to investigate the frequency of micronuclei in patients treated at a pulmonology clinic in the extreme south of Brazil, in addition to studying possible factors associated with increased mutagenic damage.

2. Material and methods

2.1. Study population

This is a prospective and observational study with a quantitative approach developed from July 2018 to August 2018, having as study population all adult patients treated at a specialized outpatient clinic at the Doctor Miguel Riet Corrêa Junior University Hospital (HU-FURG), in Southern Brazil (Rio Grande/RS).

Patients with high-resolution computed tomography confirmed diagnosis and clinical history consistent with bronchiectasis were defined as cases, and the other subjects were considered to study controls.

2.2. Ethical aspects

This observational study was approved by the Research Ethics Committee in the Health Area of the Federal University of Rio Grande (CEP/FURG), process 23116.006049-2018-10.

2.3. Human samples

A smear of buccal cells (for micronucleus assay) and the oropharyngeal (for the bacterial colonization) were collected from 95 patients, using a cytobrush and swab, respectively.

2.4. Micronucleus test

Mutagenicity was evaluated via the micronucleus test in cells of the oral mucosa of the patients. Smears were made on the slides and these were stained with eosin-methylene

blue according to Leishmann; um total de cells were counted by two analyzers with an optical microscope at 400X and 1,000X magnification and the frequency of micronucleus (MN) was expressed as the number of MN in 1000 cells (TOLBERT; SHY; ALLEN, 1992). All slide readings were performed blindly.

2.5. Microbiological Evaluation

The oropharyngeal samples were made a slide smear with the oropharyngeal samples and were stained with Gram coloration, classifying the microorganisms into gram-positive and/or gram-negative

2.6. Data analysis

The volunteers who agreed to participate in the study signed an informed consent form and were asked to answer a semi-structured questionnaire for data collection containing information on socioeconomic, demographic, lifestyle, and health conditions.

Comparison of the frequency of MN between groups (with and without chronic diseases or bronchiectasis) was performed using the Mann-Whitney test and the association between age and frequency of MN was tested using simple linear regression analysis. For both analyzes, a critical p of 5% was considered.

The association between the MN frequencies in buccal cells and different confounding factors was investigated using multiple Poisson regressions (multi and bivariate) with a robust estimate. For this, individuals who had a micronuclei frequency ≤ 2.5 micronuclei in 1000 cells were considered “without risk” (Holland et al., 2008). Regression analysis was conducted from hierarchical levels: first level (age, ethnicity, gender, marital status, income *per capita*); second level (living and working conditions); third level (life habit: smoking, drinking, drug use and clinical conditions: pulmonary function and oropharynx colonization). The goodness of fit was checked using the deviance statistic. The Variables with a p-value < 0.2 remained in the model but were considered significant only if the p-value was less than 0.05. Data analyzes were performed using SPSS software.

The sample power was calculated using the website <http://powerandsamplesize.com/>, by comparing the means and standard deviations of each parameter in the groups (with or without non-cystic fibrosis bronchiectasis), considering a level of significance of 5% in the ANOVA model.

3. Results

A total of 95 patients seen at the HU-FURG during the study period were included (Table 1), with a 22.1% prevalence of bronchiectasis (21/95). Most patients were female (68.4%), white (80%), non-smoker (72%) and with a mean age of 59.91 ± 15.9 years (from 12 to 89 years). Regarding respiratory compromise, evidenced by respiratory disorders during spirometry, approximately half of the patients included in the study had the ratio between forced expiratory volume in one second (FEV1) and forced vital capacity (FVC) below 70%, with the frequency of airflow limitation of 57% vs 42.9% in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NFB) when compared to controls, respectively.

Table 1. Baseline characteristics of study population.

	Frequency (%)
Age (years)	
Average Age	59.91 $\pm$ 15.9
Over 59	58.9
30 to 59	34.8
Up to 29	6.3

Gender	
Female	68.4
Male	31.6
Marital Status	
Married	47.7
Single	12.8
Other	39.5
Skin color	
White	80
non-white	20
Average family income*	2.123,97 ± 1.876,59
Income > 2 salaries	41.5
Between 1 and 2 salaries	29.8

income $\leq$ 1 salary	28.7
Average People residing in the house	2,91 $\pm$ 1,99
Above 1	77.7
Up to 1	22.3
Average number of rooms in the house	5,16 $\pm$ 1,74
More than 3	69.9
Between 2 and 3	9.7
1 room	4.3
Work	
Yes	89.5
Not	10.5
Cigarette	

Smoker	16.3
Ex smoker	54.3
Non-smoking	29.3
Alcohol	
Addict	22.3
Don't drink anymore	22.3
Never drank	55.3
Drug user	
Already used	4.3
Never used	95.7
Altered pulmonary function**	
Not	44.9
Yes	55.1

Bacterial colonization	
Multicolonized (GPC + GNB)	16.8
Gram-Positive Cocci (GPC)	69.5
Gram-Negative Bacilli (GNB)	6.3
There was no bacterial growth	7.4

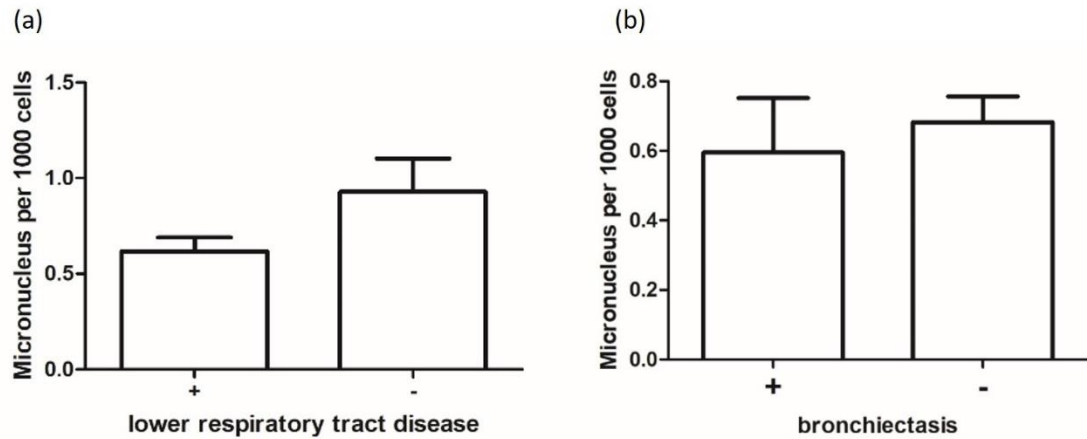
*Minimum Salary: R\$954.00; ** Altered spirometry if FEV1/FVC% below 70%.

Chronic bacterial colonization of the oropharynx in NFB has been an important predictive factor with regard to the prognosis of these patients, 66.3% of patients (63/95) had bacterial colonization, with *Staphylococcus aureus* being the pathogen most frequently isolated.

Regarding the evaluation of mutagenesis in the oral mucosa of these patients, the frequency range of MN was between 0 and 3 ‰, and only samples from older individuals (over 59 years) had frequencies equal to or greater than 2.5 ‰. There was no statistically significant difference in the frequency of MN between patients with history of chronic respiratory disease, as well as no difference in the frequency of MN between patients with and without bronchiectasis (Figure 1), and the power of the samples were 0.33.

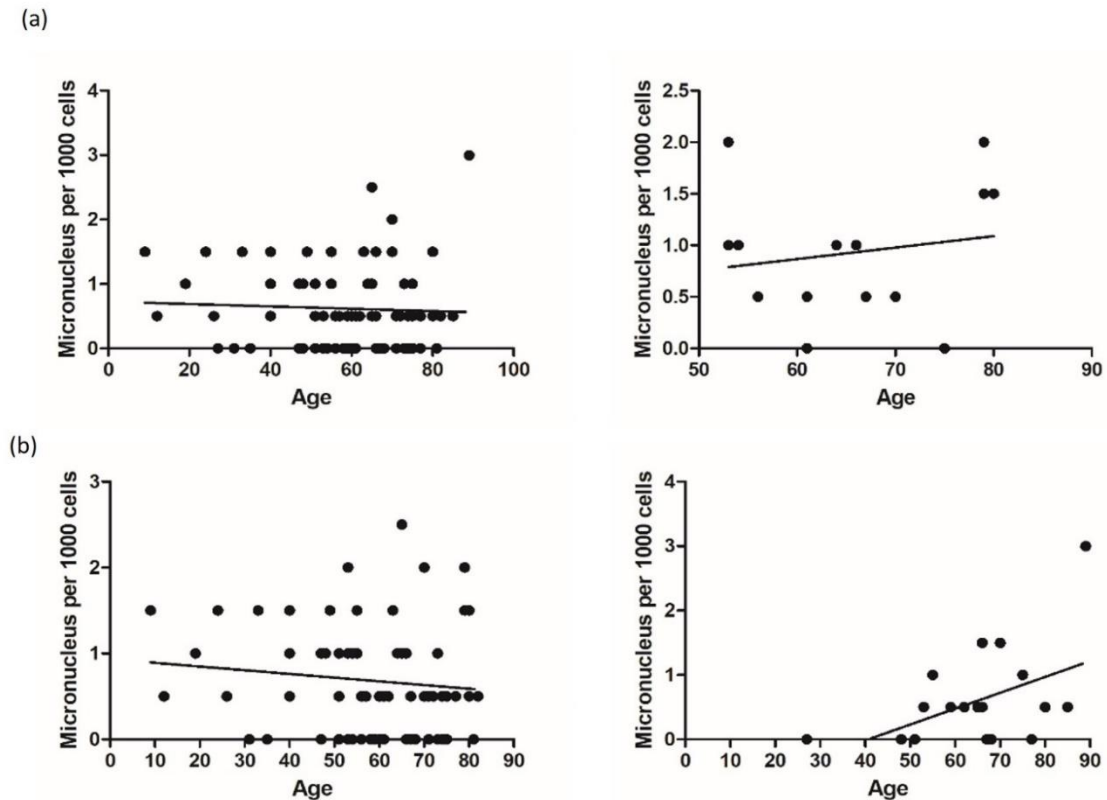
Figure 1. Frequency of micronucleus / 1000 cells in patients **(a)** with and without a diagnosis of lower respiratory tract diseases (asthma, bronchitis, rhinitis, sinusitis, tuberculosis, emphysema, cystic fibrosis) and **(b)** with or without non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Considering age as an important factor associated with MN, Figure 2 shows a significant positive association between age and frequency of MN among patients with bronchiectasis, but this association does not occur among patients without the disease. There is also no association between age and frequency of MN when considering patients



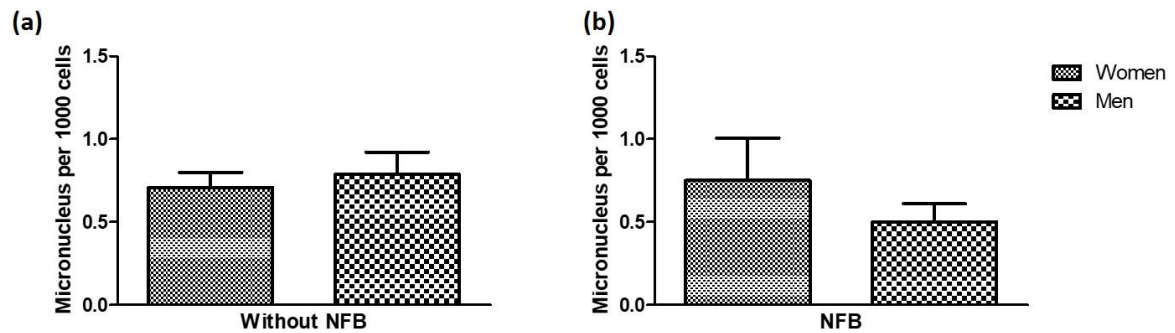
with and without any chronic respiratory disease.

Figure 2. Association between age and micronucleus frequency (%) in oral mucosa samples from patients (a) with ($r^2 = 0.002$; $p=0.68$) and without ($r^2 = 0.03$; $p=0.53$)



diagnosis of respiratory diseases and **(b)** with ($r^2 = 0.22$; $p=0.03$) or without ($r^2 = 0.01$; $p=0.35$) diagnosis of non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Comparing the results of MN frequency between men and women diagnosed or not with NFB (Figure 3), there was no significant difference between the two groups.

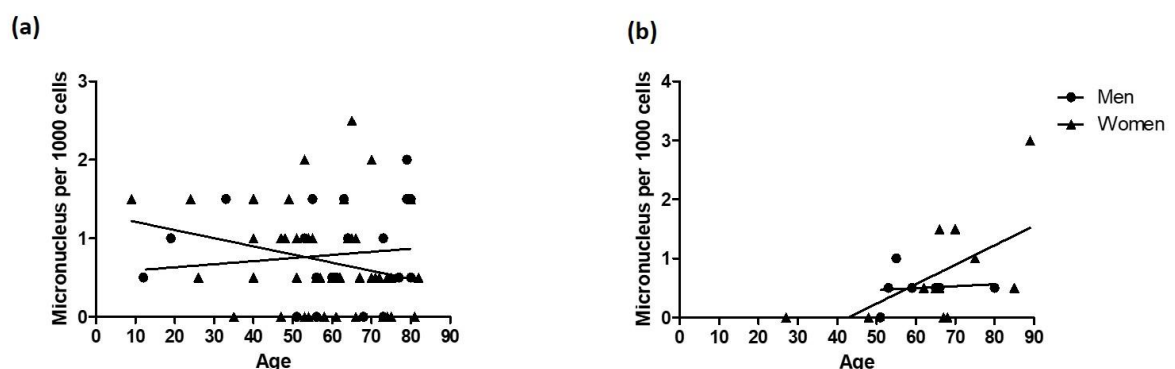


Furthermore, regardless of sex, age seems to remain a pillar in the increase in MN in patients with NFB (Figure 4).

Figure 3. Frequency of micronucleus / 1000 cells in men and women (a) without non-cystic fibrosis bronchiectasis (NFB) and (b) with non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Figure 4. Association between age and micronucleus frequency (‰) in oral mucosa samples of (a) of men ($r^2 = 0.014$; $p=0.60$) and women ($r^2 = 0.06$; $p=0.08$) without diagnosis of non-cystic fibrosis bronchiectasis and (b) men ($r^2 = 0.01$; $p= 0.81$) and women ($r^2 = 0.35$; $p= 0.04$) with diagnosis of non-cystic fibrosis bronchiectasis.

The analysis of associated factors using Poisson regression analysis with robust variance did not show any significantly associated variable in both bi- and multivariate analyzes.



4. Discussion

The prevalence of NFB in Brazil has not been well characterized, since this disease has been considered an orphan from an epidemiological point of view, which has remained under-diagnosed, especially in developing countries (AP; N, 2014; IMAM; DUARTE, 2020; PEREIRA, Mônica Corso *et al.*, 2019). Even with the high variability between different populations (KING, P. *et al.*, 2006), some studies conducted in Europe and the United States of America reveal an increase in the prevalence of the disease in these locations (QUINT *et al.*, 2016a; RINGSHAUSEN *et al.*, 2015; SEITZ *et al.*, 2012).

Considering the scarcity of national studies, and high variability in mortality rates related to this chronic disease (ranging from 2-35%), there seems to be an underestimation of Brazilian data. In this study, the prevalence of NFB found in outpatients seen in a single month of 2018 at the regional reference center for pulmonology in the far south of the country was 22.1%. This prevalence tends to be higher proportionally to the increase in age of patients, corroborating other studies (CHUNG *et al.*, 2015).

The data showed an association between age and frequency of MN among patients diagnosed with bronchiectasis and this association did not exist between patients without the disease and in patients with another chronic respiratory disease. Age has been identified as a factor related to mutagenesis and even studies with healthy subjects have shown an increase in the frequency of age-related mutagenic damage (CAVALCANTE *et al.*, 2019). In addition, the prognostic data from the NFB itself have highlighted age as an important factor for the increase in the prevalence of this disease, as well as an increase in hospitalization and mortality rates in this population. (PEREIRA, Mônica Corso *et al.*, 2019; QUINN; HILL, 2018)

The frequency of micronuclei has been widely studied in several pathologies. However, to date, no studies have been found that have shown the frequency of micronucleus in elderly people with bronchiectasis as a possible biomarker for the evaluation of mutagenesis and cancer in these patients.

Studies have shown that bronchiectasis increases systemic inflammation, arterial stiffness and causes bone thinning, on the other hand, the inflammatory response plays an essential role in tissue genotoxicity and consequently in tumorigenesis (FLUME; CHALMERS; OLIVIER, 2018; MALUF *et al.*, 2007). On the other hand, some authors have proposed that there is an intimate relationship between NFB and cancer, including proposing the tracking and follow-up of these patients in longitudinal studies (CHUNG *et al.*, 2015, 2016). In this sense, this is the first study that evaluates mutagenesis through the

quantification of MN in mouth epithelial samples of individuals with NFB in Brazil, in order to validate this tool as a possible prognostic marker to be considered in the routine evaluations of these patients.

Although the frequency of MN in patients with bronchiectasis was similar to that in patients without the disease, this association reveals a scenario that highlights the need for additional patient care beyond those listed in the diagnostic and therapeutic management in order to prevent disease progression respiratory. indicating that the aging of the population with NFB associated with other risk factors, such as occupational exposure, constant imaging tests, exposure to chemicals, and comorbidities and hospitalizations associated with recurrent infections due to the clinical condition of NFB may favor the increase in events genotoxic up to 4 times (HOLLAND *et al.*, 2008).

Advanced age appears to be associated with an increase in genomic instability resulting from reduced DNA damage repair capacity (TRZECIAK *et al.*, 2008). In addition, studies have shown that bronchiectasis seems to be directly related to the emergence of cancers, at a frequency ranging from 0.2 to 16%, and that age helps to increase these rates among bronchiectasis (ABAD *et al.*, 2020; CHUNG *et al.*, 2015).

It should be noted that MN test could be used as a biomarker as a screening method for genotoxicity in patients with chronic lung diseases such as bronchiectasis, even considering one of its main limitations: the background MN frequency in buccal cells is relatively low (around 0.1 %)(CEPPI *et al.*, 2010; HOLLAND *et al.*, 2008), which can influence the individual variability of the evaluated sample and, consequently, interfere in the statistical powder found.

5. Conclusion

Therefore, this study is among the first to investigate data on the prevalence and clinical and epidemiological aspects of this chronic disease in Brazil, especially those related to the genotoxicity outcome. We also emphasize that it was only in 2019 that the first Brazilian consensus was published (PEREIRA, Mônica Corso *et al.*, 2019) for the management of NFB and that due to the high impact of chronic lung diseases on human morbidity and mortality rates, the severity and prognosis of these patients have emerged as an important point of clinical evaluation, having proposed several scores based on infection markers, the clinical status of patients, tissue involvement and access to hospitalization services. However, mutagenesis markers that may predispose to lung cancer, for example, are not among the aspects evaluated to estimate the severity and

prognosis of these patients. Therefore, using simple, easy-to-perform and inexpensive tools for the early screening of genotoxic events in these patients could facilitate the diagnostic and therapeutic management, including avoiding the negative outcome associated with the appearance of carcinogenic events and increasing the quality of life of patients.

Acknowledgements

The authors thanks the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES and CNPq (Research Productivity Grant 310856/2020-5) – Flavio Manoel Rodrigues da Silva Júnior and CNPq (Research Productivity, Grant 305921/2019-3- Daniela Fernandes Ramos) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

References

- ABAD, M. S. C. *et al.* Prevalence and burden of bronchiectasis in a lung cancer screening program. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 1–11, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231204>
- AKSAMIT, T. *et al.* Bronchiectasis Research Registry Consortium. **Chest**, [s. l.], v. 151, n. 5, p. 982–992, 2017.
- ALAN, B, F.; ARKER, M. . BRONCHIECTASIS. **MEDICAL PROGRESS**, [s. l.], v. 346, n. 18, p. 1383–1393, 2002.
- ALESSANDRI, A. L. *et al.* Resolution of inflammation: Mechanisms and opportunity for drug development. **Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 139, n. 2, p. 189–212, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.006>
- ALIBERTI, S. *et al.* Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1–6, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1050-0>
- AMATI, F. *et al.* The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 28, n. 154, p. 1–12, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2019>

- ANWAR, G. A. *et al.* Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 107, n. 7, p. 1001–1007, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.013>
- AP, C.; N, P. Bronquiectasias - Uma Doença Órfã. **Pulmão RJ**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 201–208, 2014. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007001500009&script=sci_arttext
- ASANOV, M. *et al.* Genomic instability in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis of studies using the micronucleus assay. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], v. 787, p. 108344, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108344>
- ATHANAZIO, R. *et al.* Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: An analysis of six cohorts. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0417-3>
- ATHANAZIO, R. A. Bronchiectasis: moving from an orphan disease to an unpleasant socioeconomic burden. **ERJ Open Research**, [s. l.], v. 7, n. 4, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1183/23120541.00507-2021>
- BARNES, P. J.; SHAPIRO, S. D.; PAUWELS, R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 672–688, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00040703>
- BILTON, D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 14, p. 595–599, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328312ed8c>
- BONAITI, G. *et al.* Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2015, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/197950>
- BONASSI, S. *et al.* The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. [S. l.: s. n.], 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.06.005>
- BRASIL. **Doenças Respiratórias Crônicas**. Brasília: [s. n.], 2010.
- BUSCOT, M. *et al.* Phenotyping Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A 10-Year Cohort Study in a French Regional University Hospital Center. **Respiration**, [s. l.], v. 92, n. 1, p. 1–8, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1159/000446923>

- CAVALCANTE, D. N. de C. *et al.* Effects of age, sex, medication, and environmental conditions on genetic alterations in oral mucosa cells. **Heliyon**, [s. l.], v. 5, n. 6, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01840>
- CEPPI, M. *et al.* Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], v. 705, n. 1, p. 11–19, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2009.11.001>
- CHALMERS, J. D.; ALIBERTI, S.; BLASI, F. Management of bronchiectasis in adults. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 45, n. 5, p. 1446–1462, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00119114>
- CHALMERS, J. D.; SETHI, S. Raising awareness of bronchiectasis in primary care: Overview of diagnosis and management strategies in adults. **npj Primary Care Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 1–8, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0019-9>
- CHANDRASEKARAN, R. *et al.* Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 83, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0638-0>
- CHUNG, W. S. *et al.* Bronchiectasis and the risk of cancer: A nationwide retrospective cohort study. **International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 682–688, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12599>
- CHUNG, W. S. *et al.* Increased risk of lung cancer among patients with bronchiectasis: A nationwide cohort study. **Qjm**, [s. l.], v. 109, n. 1, p. 17–25, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu237>
- DAS, L.; KOVESI, T. A. Bronchiectasis in children from Qikiqtani (Baffin) Region, Nunavut, Canada. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 96–100, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-257OC>
- DE LA ROSA, D. *et al.* Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment. **Chronic Respiratory Disease**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 361–371, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1177/1479972316643698>
- DE LOS A. GUTIÉRREZ, M. *et al.* Monitoring human genotoxicity risk associated to urban and industrial Buenos Aires air pollution exposure. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 13995–14006, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07863-9>
- DE MELO, M. C.; BARROS, H.; DONALISIO, M. R. Temporal trend of tuberculosis in

- Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 1–14, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00081319>
- DEMEDTS, I. K. *et al.* Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 7, p. 1–10, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-53>
- DIEL, R. *et al.* Incidence of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis in Germany – A healthcare insurance claims data analysis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 151, n. September 2018, p. 121–127, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.007>
- DIMAKOU, K. *et al.* Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 116, p. 1–7, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.001>
- DOS SANTOS MAIDANA, M. *et al.* Oral cytological changes in young adults related to alcohol consumption. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 126, p. 105127, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2021.105127>
- EBSERH. **Abordagem das bronquiectasias**. [S. l.], 2021. Available at: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/aceso-a-informacao/protocolos-e-pops/hospital-universitario-walter-candidio/protocolos/unidade-do-sistema-respiratorio/pro-ures-012-abord-de-bronquiectasias.pdf>.
- EINARSSON, G. G. *et al.* Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. **Thorax**, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 795–803, 2016a. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207235>
- EINARSSON, G. G. *et al.* Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. **Thorax**, [s. l.], 2016b. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207235>
- ESPITIA-PÉREZ, L. *et al.* Cytogenetic instability in populations with residential proximity to open-pit coal mine in Northern Colombia in relation to PM10 and PM2.5 levels. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [s. l.], v. 148, n. May 2017, p. 453–466, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.10.044>
- FIGUEIREDO, M. R. *et al.* Isolation of and risk factors for airway infection with pseudomonas aeruginosa in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 3–9, 2021. Available at:

<https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210017>

- FLUME, P. A.; CHALMERS, J. D.; OLIVIER, K. N. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. **The Lancet**, [s. l.], v. 392, n. 10150, p. 880–890, 2018. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31767-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31767-7)
- GOEMINNE, P.; DUPONT, L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: Diagnosis and management in 21st century. **Postgraduate Medical Journal**, [s. l.], v. 86, n. 1018, p. 493–501, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.091041>
- GOUDOURIS, E. S. *et al.* Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 Patients with Inborn Errors of Immunity: A Cross-Sectional Study. **Journal of Clinical Immunology**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 1479–1489, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01066-8>
- GUAN, W. J. *et al.* Next-generation sequencing for identifying genetic mutations in adults with bronchiectasis. **Journal of Thoracic Disease**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 2618–2630, 2018. Available at: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.134>
- HAGMAR, L. *et al.* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: A report from the European study group on cytogenetic biomarkers and health (ESCH). **Cancer Research**, [s. l.], 1998.
- HARE, K. M. *et al.* Streptococcus pneumoniae and chronic endobronchial infections in childhood. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 52, p. 1532–1545, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1002/ppul.23828>
- HAWORTH, C. S. *et al.* Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic pseudomonas aeruginosa infection. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 189, n. 8, p. 975–982, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2208OC>
- HOLLAND, N. *et al.* **The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps.** [S. l.: s. n.], 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.03.007>
- HONARBAKHSH, S.; TAYLOR, G. P. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1002-0>
- HURST, J. R. *et al.* COPD-bronchiectasis overlap syndrome. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 310–313, 2015. Available at:

- <https://doi.org/10.1183/09031936.00170014>
- IMAM, J. S.; DUARTE, A. G. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 166, n. November 2019, p. 105940, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105940>
- ISHAK, A.; EVERARD, M. L. Persistent and recurrent bacterial Bronchitis-A paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 5, n. February, p. 1–9, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>
- JEGGO, P. A.; PEARL, L. H.; CARR, A. M. DNA repair, genome stability and cancer: A historical perspective. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 35–42, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.4>
- JUNIOR, N. S. F. *et al.* Prevalence and burden of bronchiectasis in a lung cancer screening program. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. e0185413, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231204>
- KING, P. *et al.* Bronchiectasis. **Internal Medicine Journal**, [s. l.], v. 36, n. 11, p. 729–737, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01219.x>
- KING, P. T. The pathophysiology of bronchiectasis. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, [s. l.], v. 4, p. 411–419, 2009. Available at: <https://doi.org/10.2147/copd.s6133>
- KINNULA, V. L.; CRAPO, J. D. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 167, n. 12, p. 1600–1619, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1479SO>
- KOVALCHUK, O.; WALZ, P.; KOVALCHUK, I. Does bacterial infection cause genome instability and cancer in the host cell? **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, [s. l.], v. 761, p. 1–14, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.01.004>
- KOVESI, T. Respiratory disease in Canadian First Nations and Inuit children. **Paediatrics and Child Health (Canada)**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 376–380, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1093/pch/17.7.376>
- KREUTER, M.; COTTIN, V. The threat in chronic lung diseases: Acute exacerbations. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 26, n. 145, p. 1–2, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0075-2017>
- LADEIRA, C.; SMAJDOVA, L. The use of genotoxicity biomarkers in molecular

- epidemiology: applications in environmental, occupational and dietary studies. **AIMS Genetics**, [s. l.], v. 04, n. 03, p. 166–191, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3934/genet.2017.3.166>
- LEAL, L. F. *et al.* Indication, access, and use of medicines for chronic respiratory diseases in Brazil: Results from the national survey on access, utilization, and promotion of rational use of medicines in Brazil (PNAUM), 2014. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 1–13, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00208217>
- LEE, A. L.; BURGE, A. T.; HOLLAND, A. E. **Airway clearance techniques for bronchiectasis**. [S. l.: s. n.], 2015a. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub3>
- LEE, A. L.; BURGE, A. T.; HOLLAND, A. E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2015, n. 11, 2015b. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub3>
- LOEBINGER, M. R. *et al.* Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 843–849, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00003709>
- LORENZONI, D. C. *et al.* Could formaldehyde induce mutagenic and cytotoxic effects in buccal epithelial cells during anatomy classes? **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, [s. l.], 2017. Available at: <https://doi.org/10.4317/medoral.21492>
- MACHADO, B. C. *et al.* Prognostic Factors in Adult Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. **Lung**, [s. l.], v. 196, n. 6, p. 691–697, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0165-z>
- MÁIZ, L. *et al.* Prevalence and factors associated with isolation of aspergillus and candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Respiration**, [s. l.], v. 89, n. 5, p. 396–403, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1159/000381289>
- MALTA, D. C. *et al.* Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 599–608, 2014. Available at: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742014000400002>
- MALUF, S. W. *et al.* DNA damage in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [s. l.], v. 626, n. 1–2, p. 180–184, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.10.002>
- MAO, B. *et al.* The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with

- COPD. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 5, n. 507, p. 1–9, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep10961>
- MAROSTICA, P. J. C.; FISCHER, G. B. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. **Paediatric Respiratory Reviews**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 275–280, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.008>
- MARTÍNEZ-GARCÍA, Miguel A. *et al.* Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 1357–1367, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00026313>
- MARTÍNEZ-GARCÍA, Miguel Angel *et al.* Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. **Chest**, [s. l.], v. 128, p. 739–745, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.739>
- MARTINS, K. B. *et al.* Staphylococcus aureus and its Effects on the Prognosis of Bronchiectasis. **Microbial Drug Resistance**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 823–834, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0352>
- MCCALLION, P.; DE SOYZA, A. Cough and bronchiectasis. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 47, p. 77–83, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.04.010>
- MCDONNELL, M. J. *et al.* Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: An analysis of seven European cohorts. **Thorax**, [s. l.], 2016. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>
- MCDONNELL, Melissa J. *et al.* Non cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of Pseudomonas persistence and resistance. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 109, n. 6, p. 716–726, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.021>
- MCSHANE, P. J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 188, n. 6, p. 647–656, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0411CI>
- MEERBURG, J. J. *et al.* Diagnosis and quantification of bronchiectasis using computed tomography or magnetic resonance imaging: A systematic review: Diagnostic criteria for bronchiectasis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 170, n. March, p. 105954, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105954>
- METERSKY, M. L. *et al.* The prevalence and significance of Staphylococcus aureus in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 365–370, 2018. Available at:

- <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-426OC>
- MONTEAGUDO, M. *et al.* Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 121, p. 26–31, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.014>
- MONTEMAYOR, K. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: Microbiology, clinical outcomes, and pharmacotherapy practices. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 199, n. 5, p. 651–653, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0848RR>
- MOULTON, B. C.; BARKER, A. F. Pathogenesis of Bronchiectasis. **Clinics in Chest Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 211–217, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.004>
- NEY, R.; COBUCCI, O.; SOUZA, P. C. De. REVISÃO O papel da inflamação na carcinogênese induzida pelo HPV. **FEMINA**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 61–64, 2014.
- O'DONNELL, A. E. Bronchiectasis update. **Current Opinion in Infectious Diseases**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 194–198, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000445>
- O'GRADY, K. A. F.; CRIPPS, A. W.; GRIMWOOD, K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. **Respirology**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 107–114, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.13446>
- O'NEILL, K.; O'DONNELL, A. E.; BRADLEY, J. M. Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis. **Respirology**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 227–237, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.13459>
- OLM, M. A. K. *et al.* Severe pulmonary disease in an adult primary ciliary dyskinesia population in Brazil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45017-1>
- ORGANIZATION, W. H. **Global tuberculosis report 2021**. [S. l.], 2021. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 1 jun. 2022.
- PADILLA-GALO, A. *et al.* Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: A study in 398 patients. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–11, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0746-7>
- PATEL, I. S. *et al.* Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 170, n. 4, p. 400–407, 2004. Available at:

- <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-648OC>
- PEREIRA, Monica Corso *et al.* Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 1–24, 2019.
- PEREIRA, Mônica Corso *et al.* Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. e20190122, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
- PEREIRA, Mônica Corso *et al.* Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], 2019. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
- POLVERINO, E. *et al.* **European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis**. [S. l.: s. n.], 2017. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
- POLVERINO, E. *et al.* The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: State of the art and future directions. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 52, n. 3, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00328-2018>
- PREETHI, N.; CHIKKANARASIAH, N.; BETHUR, S. S. Genotoxic effects of X-rays in buccal mucosal cells in children subjected to dental radiographs. **BDJ Open**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 16001, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1038/bdjopen.2016.1>
- PURCELL, P. *et al.* Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. **BMC Microbiology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–11, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-130>
- QIN, L. *et al.* Profile of Clinical and Analytical Parameters in Bronchiectasis Patients during the COVID-19 Pandemic: A One-Year Follow-Up Pilot Study. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 6, 2022. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11061727>
- QUINN, T. M.; HILL, A. T. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in the elderly: Current perspectives. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 13, p. 1649–1656, 2018. Available at: <https://doi.org/10.2147/CIA.S143139>
- QUINT, J. K. *et al.* Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. **European Respiratory Journal**, [s. l.], 2016a. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>
- QUINT, J. K. *et al.* Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. **European**

- Respiratory Journal**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 186–193, 2016b. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>
- RAJENDRASOZHAN, S. *et al.* Deacetylases and NF- κ B in redox regulation of cigarette smoke-induced lung inflammation: Epigenetics in pathogenesis of COPD. **Antioxidants and Redox Signaling**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 799–811, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1938>
- RAMIREZ, A.; SALDANHA, P. H. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. **Genetics and Molecular Research**, [s. l.], v. 1, p. 246–266, 2002.
- REDONDO, M. *et al.* Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. **Breathe**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 222–235, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1183/20734735.007516>
- REID, L. M. A. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. **Thorax**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 233–247, 1950. Available at: <https://doi.org/10.1136/thx.5.3.233>
- RINGSHAUSEN, F. C. *et al.* Bronchiectasis in Germany: A population-based estimation of disease prevalence. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 1805–1807, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2015>
- ROGERS, G. B. *et al.* A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 496–503, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-335OC>
- ROGERS, G. B. *et al.* Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. **Thorax**, [s. l.], v. 68, n. 8, p. 731–737, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203105>
- ROGERS, G. B.; VAN DER GAST, C. J.; SERISIER, D. J. Predominant pathogen competition and core microbiota divergence in chronic airway infection. **ISME Journal**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 217–225, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.124>
- SAHIN, A. *et al.* Evaluation of the genotoxic effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure on nuclear medicine workers. **Nuclear Medicine and Biology**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 575–578, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2009.02.003>
- SAHUQUILLO-ARCE, J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: The long road to multidrug resistant bacteria. **Community Acquired Infection**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 110–117, 2016a. Available at: <https://doi.org/10.4103/2225-6482.198491>
- SAHUQUILLO-ARCE, J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: The long road to multidrug resistant bacteria. **Community Acquired Infection**, [s. l.], 2016b.

- Available at: <https://doi.org/10.4103/2225-6482.198491>
- SEITZ, A. E. *et al.* Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. **Chest**, [s. l.], v. 142, n. 2, p. 432–439, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2209>
- SHAH, P. L. *et al.* Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1340–1344, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14613409>
- SOMAYAJI, R.; RAMOS, K. J.; HOFFMAN, L. R. **Understanding the role of *Staphylococcus aureus* in non-cystic fibrosis bronchiectasis: Where are we now?**. [S. l.: s. n.], 2018. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201712-944ED>
- SUAREZ-CUARTIN, G.; CHALMERS, J. D.; SIBILA, O. Diagnostic challenges of bronchiectasis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 116, p. 70–77, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.014>
- TAPISSO, J. T. *et al.* Induction of micronuclei and sister chromatid exchange in bone-marrow cells and abnormalities in sperm of Algerian mice (*Mus spretus*) exposed to cadmium, lead and zinc. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [s. l.], v. 678, p. 59–64, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.07.001>
- TARSO, P. De; DALCIN, R.; PERIN, C. Diagnóstico e tratamento das Bronquiectasias: uma atualização. **Clinical & Biomedical Research**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 51–60, 2007.
- THOMAS, P.; FENECH, M. Buccal micronucleus cytome assay. **Methods in Molecular Biology**, [s. l.], 2011. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-409-8_17
- TOLBERT, P. E.; SHY, C. M.; ALLEN, J. W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, [s. l.], v. 271, n. 1, p. 69–77, 1992. Available at: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(92\)90033-I](https://doi.org/10.1016/0165-1161(92)90033-I)
- TRZECIAK, A. R. *et al.* Age, sex, and race influence single-strand break repair capacity in a human population. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 45, n. 12, p. 1631–1641, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.031>
- WANG, H. *et al.* Clinical characteristics and validation of bronchiectasis severity score systems for post-tuberculosis bronchiectasis. **Clinical Respiratory Journal**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 2346–2353, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1111/crj.12911>
- WANG, Z. L. Bronchiectasis: Still a problem. **Chinese Medical Journal**, [s. l.], v. 127, n. 1, p. 157–172, 2014. Available at: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366->

6999.20132165

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 351–360, 2002.

WELSH, E. J. *et al.* Interventions for bronchiectasis: An overview of Cochrane systematic reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2013, n. 2, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010337>

WRONG, O. Osler and my father. **Journal of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 96, n. 9, p. 462–464, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.9.462>

7.2 MANUSCRITO 2: O presente manuscrito após considerações será traduzido para a língua inglesa e submetido na revista portuguesa de pneumologia qualis B2

FATORES ASSOCIADOS À BRONQUIECTASIAS NÃO FIBROCÍTICAS NO SUL DO BRASIL: UM ESTUDO PILOTO

^{1,2} **Daniel Olmedo**; ^{1,2}Milene Machado Paz, ¹Dara Biatobock, ^{1,2}Pedro Eduardo Almeida da Silva, ²Linjie Zhang; ^{1,2}**Daniela Fernandes Ramos**

¹ Núcleo de Pesquisas em Microbiologia Médica (NUPEMM), Faculdade de Medicina, Universidade federal do Rio Grande/FURG, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil

² Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande – FURG

RESUMO

A bronquiectasia é uma doença respiratória crônica que está amplamente relacionada com processos inflamatórios, dilatação irreversível dos brônquios e presença de infecções pulmonares recorrentes. Além disso, a doença apresenta uma ampla variabilidade geográfica, etiológica e de prevalência, impulsionando avaliações locais visando a compreensão do comportamento da doença em diferentes regiões do mundo. Afim de realizar uma primeira abordagem sobre o perfil de prevalência da doença no extremo sul do Brasil, o presente estudo piloto e censitário teve como objetivo avaliar o perfil clínico,

sociodemográfico e prevalência de bronquiectasias nos pacientes de um ambulatório de pneumologia. O estudo contou com 95 pacientes, sendo 21 considerados bronquiectásicos através de um diagnóstico tomográfico confirmado. A coleta de dados sociodemográficos, estilo de vida, doenças correlacionadas a bronquiectasias e econômicos foi realizada através de um questionário semiestruturado. Nos resultados, detectamos uma prevalência de 22% de bronquiectasias. A maioria dos pacientes eram mulheres (67%), caucasianos (86%), com idade entre 61 e 80 anos (62%) e possuíam uma renda mediana de R\$ 1.908,00. Quanto as doenças e sintomas relatados pelos pacientes bronquiectásicos, apenas a tuberculose demonstrou uma diferença significativa entre os grupos, onde houve uma presença considerável de pacientes pós-tuberculose (40%). Ademais, a realização da vacinação pneumocócica também foi uma variável que apresentou diferença significativa, onde 55% dos pacientes diagnosticados não realizaram a vacinação. Como conclusão, este estudo piloto demonstrou uma primeira abordagem sobre a prevalência e fatores clínicos associados a bronquiectasia no extremo sul do Brasil, provendo dados primários para realização de novos estudos nesta população.

INTRODUÇÃO

A bronquiectasia é considerada como uma síndrome respiratória crônica que ocorre após a dilatação permanente dos brônquios. A bronquiectasia não fibrocística está associada a ocorrência de sintomas como tosse, produção de escarro diariamente e desenvolvimento de infecções respiratórias recorrentes (CHALMERS; ALIBERTI; BLASI, 2015). A parte clínica da bronquiectasia é resultante de diferentes fatores genéticos e condições médicas adquiridas, contendo um alto índice de heterogeneidade clínica e epidemiológica (AMATI *et al.*, 2019). Além disso, a bronquiectasia tem um impacto considerável nos setores sociais e de saúde, por conta dos casos crescentes de hospitalizações e mortalidade (ALIBERTI *et al.*, 2020; DE LA ROSA *et al.*, 2016; LOEBINGER *et al.*, 2009).

No cenário atual, as condições e fatores epidemiológicos da doença, principalmente não fibrocística, ainda são parcialmente desconhecidos, pois grande parte dos estudos publicados foram desenvolvidos com delineamentos transversais e retrospectivos, dificultando a compreensão sobre a síndrome (DIEL *et al.*, 2019; MONTEAGUDO *et al.*, 2016). Fato preocupante, pois ao contrário de relatórios epidemiológicos que destacavam

a bronquiectasia como doença rara, um estudo longitudinal do Reino Unido, baseado em dados de cuidados primários, mostraram um aumento na incidência anual da doença entre os anos de 2004 até 2013 (QUINT *et al.*, 2016b).

A prevalência de bronquiectasias tem aumentado progressivamente, sendo relacionada com o desenvolvimento e disponibilidade de ferramentas de diagnóstico em diferentes contextos clínicos (QIN *et al.*, 2022; WANG, H. *et al.*, 2018). Ademais, alguns autores tem proposto que há uma forte relação entre a microbiota do hospedeiro e doenças pulmonares crônicas, tais como as bronquiectasias (EINARSSON *et al.*, 2016a; HONARBAKHS; TAYLOR, 2015; ROGERS *et al.*, 2013). Está relação, também, já foi destacada, pois os pacientes que apresentam maior exacerbação foram associados à diversidade microbiana existente nas vias aéreas inferiores e tendem a apresentar uma pior evolução clínica (MÁIZ *et al.*, 2015; PURCELL *et al.*, 2014; ROGERS *et al.*, 2014; ROGERS; VAN DER GAST; SERISIER, 2015).

A variabilidade geográfica quanto as características clínicas e epidemiológicas de incidência e prevalência da doença também são consideradas um agravante para a compressão da sua distribuição (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018), portanto dados locais são necessários, afim de auxiliar no desenvolvimento e nas prioridades de políticas públicas. Ademais, a coexistência de bronquiectasias e outras doenças como asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) e não crônicas, acaba dificultando um delineamento epidemiológico preciso (ALIBERTI *et al.*, 2020) e influenciando de forma negativa na sobrevida do paciente (MCDONNELL, M. J. *et al.*, 2016). Contudo, uma melhor compreensão sobre a sua distribuição poderá orientar pesquisas científicas e auxiliar no desenvolvimento de novos medicamentos (O'NEILL; O'DONNELL; BRADLEY, 2019).

No cenário brasileiro, foram descritos poucos estudos com esta população (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; JUNIOR *et al.*, 2017; OLM *et al.*, 2019; PEREIRA, Mônica Corso *et al.*, 2019) e nenhum estudo sobre a prevalência de bronquiectasias não fibrocísticas em brasileiros. Sendo estes dados de extrema importância, devido ao país apresentar altas taxas de infecções respiratórias (LEAL *et al.*, 2018; MALTA *et al.*, 2014) e o levantamento destes dados poderá auxiliar na melhoria da avaliação sobre o desenvolvimento e progressão da bronquiectasia. Este fato, demonstra a importância de

estudos de prevalência sobre a síndrome, buscando identificar aspectos clínicos e diferenças entre populações. A partir do exposto, conduziu-se um estudo piloto e censitário, que objetivou descrever o perfil clínico, sociodemográfico e prevalência de bronquiectasias nos pacientes de um ambulatório de pneumologia localizado no extremo sul do Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo piloto foi realizado através de um delineamento longitudinal com amostragem censitária consistindo em um N amostral de 96 participantes. Todos os pacientes atendidos no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa Jr., localizado na cidade de Rio Grande, no extremo sul do Brasil durante o período avaliado participaram do estudo. A coleta de dados foi realizada durante um período de 30 dias (03 de julho de 2018 até 01 agosto de 2018). Para o levantamento de bronquiectásicos foram considerados o diagnóstico de bronquiectasia obtido através dos resultados, informados nos prontuários, de exames de imagem com laudo tomográfico. Foram elegíveis pacientes maiores de 18 anos, atendidos no ambulatório de pneumologia e pacientes com diagnóstico de fibrose cística e pacientes que apresentaram exacerbação no momento da coleta.

INSTRUMENTOS E COLETA DE DADOS

A coleta de dados socioeconômicos, demográficos e clínicos foi realizada através de um questionário semiestruturado contendo perguntas abertas e fechadas. Além do questionário, foram utilizadas informações radiológicas apresentadas no prontuário do participante. O estudo piloto obedeceu a todos os preceitos éticos, sendo submetido à análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, sob o nº 23116.006049-2018-10.

COLETA E PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS RESPIRATÓRIAS

Foram realizadas coletas de amostras respiratórias de todos os pacientes incluídos no estudo, no ato da entrevista, sendo coletadas utilizando Swab orofaríngeo. Após a

coleta, as amostras foram embebidas em SkimMilk, sendo mantidas sob refrigeração até o momento das análises microbiológicas.

Para identificação bacteriana foram preparados esfregaços das amostras de cada participante e, posteriormente, coradas pelo método de Gram, diferenciando os microrganismos de acordo com suas características morfo-tintoriais (Gram positivos ou Gram negativos) e classificados de acordo com sua morfologia e arranjo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a aplicação do questionário, os dados foram codificados e duplamente digitados utilizando o software epidata 3.1. Após a digitação dos questionários, os dados foram cruzados e os erros de digitação foram corrigidos. Os dados advindos dos prontuários foram digitados diretamente utilizando o software Excel 16.0.

Para as análises estatísticas foi utilizado o software Stata 13.0. Primeiramente, foram analisadas as frequências das variáveis do estudo e posteriormente foi realizada uma categorização. Foi realizada uma análise bivariada através do teste do qui-quadrado com nível de significância de 95%, sendo consideradas significativas com $p \leq 0,05$.

A regressão de Poisson bivariada (bruta) e multivariada (ajustada) foi realizada apenas com os pacientes bronquiectásicos que afim de avaliar os fatores associados ao desfecho. As variáveis independentes que constituíram a teoria modelo de determinação de risco e proteção eram de nível primário (condições socioeconômicas e demográficas): sexo, cor da pele, idade, renda em quartis, escolaridade; nível secundário (condições de saúde e hábitos de vida): tabagismo, asma, DPOC, enfisema, refluxo gastroesofágico, vacina pneumococcica, e nível terciário (Sintomas relacionados ao desfecho): dispneia, tosse produtiva, uso de antibiótico nos últimos 12 meses, ter tido tuberculose na vida, colonização e lobos comprometidos. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A prevalência de bronquiectasia na população estudada durante o período avaliado foi de 22%. A maior parte dos participantes eram do sexo feminino (68%) com cor da pele branca (80%) e ensino fundamental incompleto (55%). A idade média da população foi de 60 ± 16 anos. A renda média apresentada foi de R\$ 2.124,00 (desvio padrão $\pm 1.876,59$) com representação de 2,22 salários mínimos referentes ao ano de 2019. Grande parte dos pacientes

atendidos durante o período de estudo relatou ser ex-tabagista (52%) e nunca ter realizado o consumo de álcool (55%).

Tabela 1. Perfil sociodemográfico, condições de saúde e estilo de vida dos pacientes atendidos no ambulatório de pneumologia do hospital universitário Miguel Riet Côrrea Jr. no período de 03 julho de 2018 até 01 agosto de 2018.

Variável	N	%
Bronquiectasia		
Não	74	77.9
Sim	21	22.1
Sexo		
Masculino	30	31.6
Feminino	65	68.4
Cor da pele		
Branca	76	80
Negra	5	5.2
Outras	7	7.4
Sem informações	7	7.4
Idade		
18-40	10	10.7
41-60	30	32.3
61-80	49	52.7
>80	4	4.3
Renda (quartis)		
1 (< R\$ 950,00)	27	28.7
2 (R\$ 950 – 2.000,00)	28	29.8
3 (2.001,00 – 3.500,00)	20	21.3
4 (> 3.500,00)	19	20.21
Escolaridade		
Nunca estudou	8	8.4
Fund. Completo	7	7.4
Fund. Incompleto	52	54.8
Médio Completo	12	12.6
Médio Incompleto	10	10.5
Superior Completo	2	2.1
Superior Incompleto	3	3.2
Pós- Graduação	1	1

Tabagismo		
Nunca	29	31.5
Ex-tabagista	48	52.2
Tabagista	15	16.3
Etilismo		
Nunca	52	54.7
Ex-etilista	22	23.1
Etilista	21	22.1

Entre os participantes com bronquiectasias, 67% eram mulheres (14/21), com cor da pele branca (18/21) e uma média de idade de 65 anos. A renda média dos bronquiectásicos foi de R\$ 2.058,00 e o fundamental incompleto (52%) foi o grau de escolaridade apresentado pela maior parte dos participantes, porém, nenhuma das variáveis socioeconômicas apresentou diferença estatística (p valor >0.05) (tabela 2).

Tabela 2. Perfil sociodemográfico, condições de saúde e estilo de vida dos participantes com diagnóstico de bronquiectasia incluídos no estudo (N=21).

Variáveis	N	%	p
Sexo			
Masculino	7	33.3	0.84
Feminino	14	66.7	
Cor da pele			
Branca	18	85.7	0.15
Negra	0	0	
Outras	3	14.3	
Não respondeu	0	0	
Idade			
18-40	1	4.8	0.3
41-60	5	23.8	
61-80	13	61.9	
>80	2	9.5	
Renda (quartis)			
1	6	30	0.5
2	5	25	
3	3	15	
4	6	30	
Escolaridade			
Nunca estudou	1	4.8	

Fund. Completo	2	9.5	
Fund. Incompleto	11	52.4	
Médio Completo	3	14.3	0.65
Médio Incompleto	2	9.5	
Superior Completo	0	0	
Superior Incompleto	2	9.5	
Pós- Graduação	0	0	

P valor determinado através do teste de qui-quadrado de Pearson com 95% de significância estatística.

Na tabela 3, estão dispostas as prevalências das variáveis de saúde e estilo de vida avaliadas no estudo. A maior parte dos participantes eram ex-tabagistas (67%) e não haviam realizado a vacinação pneumococcica (55%). Em relação ao uso de antibiótico (ATB) nos últimos 12 meses houve 91% de prevalência entre os participantes. Considerando as comorbidades mais frequentemente associadas as bronquiectasias, podemos verificar que 53% da população não referia refluxo gastroesofágico e 52 % não possuía asma. Em contrapartida, a maior parte da população possuía dispneia (76%), DPOC (60%) e apresentavam tosse produtiva (90%). A prevalência entre a presença ou ausência de diagnóstico de tuberculose durante a vida obteve diferença estatística entre os grupos ($P=0.002$), sendo que maior parte dos participantes nunca foram diagnosticados com tuberculose (60%). Quanto ao número de lobos comprometidos, houve diferença significativa na população de estudo ($P=0.0001$), sendo que 65% não continham mais que dois lobos comprometidos. Quanto as amostras respiratórias, foi identificado que grande parte das amostras continha colonização por cocos gram positivos (65%), seguida por uma colonização mista entre cocos gram positivos e bacilos gram negativos (25%). Além disso, dados de função pulmonar estavam disponíveis para apenas 15 pacientes dos 21 bronquiectasicos e a partir dos dados disponíveis 53% dos pacientes apresentaram função pulmonar alterada.

Tabela 3. Prevalência das variáveis de saúde e diferença entre os grupos apresentadas pelos bronquiectásicos.

Variáveis	N	%	p
Tabagismo			
Nunca	6	28.6	0.18
Ex-tabagista	14	66.6	
Tabagista	1	4.8	
Asma			
Sim	10	47.6	0.2
Não	11	52.4	
DPOC			
Sim	12	60	0.09
Não	8	40	
Refluxo gastroesofágico			
Sim	9	47,4	0.8
Não	10	52,6	
Vacina Pneumococcica			
Sim	9	45	0.05
Não	11	55	
Dispneia			
Sim	16	76.2	0.4
Não	5	23.8	
Tosse produtiva			
Sim	19	90.5	0.5
Não	2	9.5	
Uso de ATB 12 meses			
Sim	17	90.9	0.8
Não	4	19.1	
Tuberculose na vida			
Sim	8	40	0.002
Não	12	60	
Colonização			
Cocos G+	13	65	0.4
Bacilos G-	2	10	

>2 lobos comprometidos	Mista	5	25	
	Sim	7	35	0.001
	Não	13	65	

P valor determinado através do teste de qui-quadrado de Pearson com 95% de significância estatística. Foi realizada a comparação entre a população dentro de cada variável.

Nas análises bivariadas e multivariadas relacionadas aos fatores socioeconômicos e demográficos apenas as variáveis cor da pele e sexo demonstraram associação significativa. Observou-se que ser do sexo masculino teve uma razão de prevalência de 1.04 para o desenvolvimento do desfecho (presença de bronquiectasias) em comparação ao sexo feminino. A cor da pele branca demonstrou ser um fator de risco de com razão de prevalência de 1.4. Quanto ao 2º nível do modelo, apenas a variável vacinação pneumococcica demonstrou ter significância estatística, onde foi possível observar que a não realização da vacinação também é um fator de risco relacionado ao desfecho, sendo 70% maior em comparação com os pacientes que realizaram a vacinação. Quanto ao 3º nível do modelo, a variável tuberculose durante a vida apresentou significância estatística apenas na análise bivariada, demonstrando que outras variáveis podem influenciar nessa relação. A presença de mais que dois lobos comprometidos demonstrou uma diferença significativa na análise bivariada e multivariada ($p=0.001$), demonstrando um fator de proteção de 53% quando o paciente não possui mais que dois lobos comprometidos. A presença do sintoma tosse produtiva também foi uma variável que apresentou significância estatística, ao qual não possuir tosse produtiva demonstrou ser um fator de proteção de 46% com um P valor de 0.001. As demais variáveis avaliadas no modelo não apresentaram significância estatística ($p > 0.05$).

Tabela 4. Análise de regressão de Poisson dos fatores de risco e proteção associados ao desfecho (Presença de bronquiectasias).

Níveis	Variáveis	Bivariada RP (IC95%)	Multivariada RP (IC95%)
1º	Sexo	P = 0.94	P = 0.043
	Feminino	1	1
	Masculino	0.717 (0.312; 1.643)	0.962 (0.416; 2.222)
	Cor da pele	P = 0.239	P = 0.001
2º	Branca	1.432 (0.909; 2.257)	1.399 (1.214;1.612)
	Negra	1	1
	Vacina pneumococcica	P = 0.063	P = 0.005
	Sim	1	1
3º	Não	1.936 (0.940; 3.989)	1.708 (1.172; 2.487)
	Tuberculose na vida	P = 0.005	P = 0.840
	Sim	1	1
	Não	0.734 (0.432; 0.926)	1.024 (0.810; 1.294)
>2 lobos comprometidos	>2 lobos comprometidos	P = 0.001	P= 0.001
	Sim	1	1
	Não	0.481 (0.435; 0.531)	0.468 (0.428; 0.511)
	Tosse produtiva	P = 0.001	P= 0.001
	Sim	1	1
	Não	0.557 (0.432; 0.769)	0.541 (0.407; 0.719)

Nível de significância de 5% / RP= Razão de prevalência /IC = Intervalo de confiança de 95%

DISCUSSÃO

Os estudos sobre a bronquiectasia possuem uma grande relevância para a melhoria da saúde humana, mas apesar disso, são escassos os estudos que avaliem a epidemiologia e prevalência de bronquiectasias em diferentes regiões, principalmente na América Latina. Neste sentido, é essencial o desenvolvimento de estudos que promovam o melhor entendimento sobre o perfil de prevalência de bronquiectasias e fatores associados aos desfechos prognósticos, tais como a colonização microbiana. A partir disso, no presente estudo foi possível identificar uma maior prevalência de bronquiectasia em mulheres, caucasianas, com baixa escolaridade e com idade avançada. Ademais, ser do sexo feminino, possuir cor da pele branca, não realizar a vacinação pneumococcica, conter tuberculose precedente, possuir mais que dois lobos comprometidos e apresentar sintoma de tosse produtiva foram fatores de risco para o desenvolvimento das bronquiectasias nas condições do presente estudo.

Na América Latina a etiologia da bronquiectasia está amplamente relacionada com a infecção e é impactada pelas altas taxas de doenças infecciosas (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018). As doenças endêmicas de diferentes regiões e países desta região como a tuberculose, coqueluche e sarampo, podem influenciar amplamente na prevalência da doença. As altas taxas de pneumonia e tuberculose na infância também são fatores que podem contribuir para a prevalência e incidência de bronquiectasia nos países que compõem a América Latina. Ademais, deve-se destacar uma problemática vivenciada em países em desenvolvimento como a baixa adesão a vacinação, o que influencia diretamente na predisposição da população a doenças infecciosas já relacionadas com bronquiectasias (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2018; MAROSTICA; FISCHER, 2006)

O presente estudo identificou uma maior prevalência e fator de risco para o sexo feminino, como já destacado em outros estudos realizados em diferentes países (EINARSSON *et al.*, 2016b; MÁIZ *et al.*, 2015; PADILLA-GALO *et al.*, 2018; PURCELL *et al.*, 2014; ROGERS; VAN DER GAST; SERISIER, 2015). Podendo direcionar próximos estudos sobre um possível fator associado a bronquiectasia na

população estudada. Os estudos de Figueiredo et al., 2021, Júnior et al., 2017, Olm et al., 2019, realizados com populações brasileiras também identificaram o sexo feminino como sendo um fator relacionado a doença (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; JUNIOR *et al.*, 2017; OLM *et al.*, 2019; PEREIRA, Mônica Corso *et al.*, 2019). Em contrapartida ao encontrado no presente estudo, uma coorte realizada na Catalunha (nordeste da Espanha) (MONTEAGUDO *et al.*, 2016), identificou uma maior prevalência do sexo masculino. Tais divergências podem estar relacionadas a variabilidade geográfica, social e etiológica da doença, demonstrando a importância de avaliar a epidemiologia e prevalência de bronquiectasias em diferentes regiões.

Outro importante fator, mas com uma ampla variedade entre os dados já disponíveis na literatura é a idade média dos pacientes bronquiectásicos. Nos estudos realizados dentro do território brasileiro a média de idade entre os pacientes variou entre 50 e 75 anos (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; JUNIOR *et al.*, 2017; MACHADO *et al.*, 2018). No presente estudo identificamos uma média de idade de 60 anos, estando em acordo com os demais dados apresentados anteriormente. Contudo, estes estudos bem como o presente estudo foram realizados em um cenário anterior a pandemia, ao qual pode ter influenciado amplamente na prevalência da doença nas populações estudadas. Um estudo publicado recentemente, avaliou fatores associados a bronquiectasias durante a pandemia do SARS-COV 19 e a mediana de idade dos pacientes foi de 25 anos, demonstrando que a pandemia pode ter causado uma maior incidência da doença em populações mais jovens (GOUDOURIS *et al.*, 2021). Devido a isto, estudos com maior poder estatístico e populacional sobre esta doença devem ser ainda mais incentivados, principalmente devido ao vírus atacar diretamente o sistema respiratório. Ademais, devemos destacar que a faixa de idade a partir de 60 anos é recomendada a vacinação pneumocócica e o incentivo a esta vacinação deve ser promovido afim de auxiliar na proteção contra o desenvolvimento de bronquiectasias nesta população (O'GRADY; CRIPPS; GRIMWOOD, 2019).

Em relação as comorbidades relatadas no estudo, a tuberculose foi a única que se apresentou como fator de risco, com diferença estatística, entre os pacientes com diagnóstico da doença. O dano pulmonar relacionado à tuberculose é considerado um dos principais colaboradores para a etiologia das bronquiectasias. Além disso, cabe destacar que apesar de ter sido observada uma redução significativa na incidência de tuberculose nos últimos anos, ainda assim há o surgimento de um número considerável de casos de

tuberculose a cada ano. Ademais, devemos destacar que a tuberculose é a segunda doença infectocontagiosa causada por um único agente infeccioso que mais mata em todo o mundo, tendo perdido seu posto apenas para o SARS CoV-2, agente causador da COVID-19 em 2020, estimando-se 10 milhões de novos casos e 1,5 milhões de mortes, em todo o mundo (ORGANIZATION, 2021). Um estudo realizado com uma população de chineses, demonstrou que os pacientes com bronquiectasias pós-tuberculose tiveram menor prevalência de bronquiectasias bilaterais e maiores taxas de envolvimento do lobo superior direito. Sendo esta associação um importante fator a ser estudado na população brasileira, onde as taxas de tuberculose são preocupantes (DE MELO; BARROS; DONALISIO, 2020).

As infecções bacterianas de forma crônica possuem um papel importante no ciclo fisiopatológico da doença. Apesar de não termos observado uma diferença estatística entre os grandes grupos de bactérias avaliadas no estudo, foi possível verificar que mais da metade dos pacientes bronquiectásicos estava colonizado por cocos gram-positivos, os quais tem sido considerados os principais agentes etiológicos das pneumonias comunitárias e nosocomiais, o que pode impactar no declínio da função pulmonar, consequentemente favorecendo a exacerbação e contribuindo para o aumento da morbimortalidade nestes pacientes (CONSENSO). Além disso, estudos recentes tem demonstrando um aumento na prevalência de *Staphylococcus aureus* isolados de pacientes com bronquiectasia não fibrose cística, impactando indiretamente na gravidade desta doença (METERSKY *et al.*, 2018; SOMAYAJI; RAMOS; HOFFMAN, 2018). Portanto, este é um ponto que merece atenção e estudos posteriores que avaliem a correlação bacteriana com a progressão da doença na população estudada. Atualmente, diferentes estudos tem demonstrado que a fisiopatologia da bronquiectasia está amplamente associada a persistência de microrganismos colonizadores e a identificação destes microrganismos nas vias aéreas superiores, fator que acaba influenciando diretamente no tratamento e evolução da doença (SAHUQUILLO-ARCE *et al.*, 2016b).

O sintoma mais comum observado em pacientes com bronquiectasias é a tosse produtiva, podendo acometer diretamente a qualidade de vida do paciente. No presente estudo, observamos que a presença de tosse produtiva é um fator de risco, o que pode estar relacionado diretamente com a hipersensibilidade e a hiper responsividade das vias aéreas em pacientes que apresentam esse sintoma (MCCALLION; DE SOYZA, 2017). Contudo,

os estudos anteriores tem relacionado amplamente a tosse produtiva com o tabagismo, DPOC, asma, ou seja, síndromes de sobreposição com bronquiectasias, não descrevendo uma relação de risco apenas da tosse produtiva com a doença (HURST *et al.*, 2015; LEE; BURGE; HOLLAND, 2015b). A presença deste sintoma pode promover um risco relacionado principalmente a limitação na aceitação de tratamentos, como antimicrobianos inalatórios e/ou terapias inalatórias (MCCALLION; DE SOYZA, 2017).

O comprometimento de mais de 2 lobos demonstrou ser um fator de risco para os pacientes bronquiectasicos avaliados. Este fator está diretamente relacionado ao desenvolvimento da doença e comprometimento pulmonar, pois é um dos pontos levantados pelas ferramentas diagnósticas disponíveis como o FACED. Em geral, os lobos são detectados através da tomografia computadorizada e são descritos como sinais diretos e indiretos nas pequenas vias aéreas, sendo eventualmente visualizados em lobos ainda sem dilatações de brônquios centrais (PEREIRA, Monica Corso *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

O presente estudo é uma primeira abordagem realizada com a população estudada e servirá como base para estudos com maior capacidade avaliativa sobre os fatores associados e prevalência de bronquiectasias no sul do Brasil. O estudo teve diferentes limitações como o pequeno N amostral, que influencia diretamente no poder estatístico para realização de análises robustas. A falta de informações disponíveis no instrumento de coleta de dados (prontuário) também foi um limitante pois impede a determinação de variáveis importantes no quadro clínico das bronquiectasias. Ademais, apesar de ser um estudo piloto, o presente trabalho foi realizado em um curto período de tempo impedindo uma avaliação temporal do perfil dos pacientes bronquiectasicos na população estudada. Contudo, este estudo piloto em pequena escala demonstrou resultados promissores para possíveis fatores associados a prevalência de bronquiectasia na população, podendo nortear estudos posteriores.

Por fim, indicamos que um acompanhamento com um maior número de amostra e que avalie diferentes fatores associados a bronquiectasias em populações no sul do Brasil é necessário, afim de compreender a prevalência e incidência real da doença nessa população. Estes estudos poderão impactar diretamente na aplicação clínica da doença,

demonstrando melhores previsões para desfechos prognósticos, terapêuticos e manejo dos pacientes. Além disso, também concluímos que estudos futuros e a longo prazo devem concentrar-se na correlação entre tuberculose, colonização bacteriana e bronquiectasias buscando um enfoque nos fatores associados a própria doença. Principalmente frente ao presente cenário brasileiro onde a tuberculose é uma problemática grave e que pode impactar drasticamente no desenvolvimento e prevalência da doença nesta população.

REFERÊNCIAS

- ABAD, M. S. C. *et al.* Prevalence and burden of bronchiectasis in a lung cancer screening program. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 1–11, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231204>
- AKSAMIT, T. *et al.* Bronchiectasis Research Registry Consortium. **Chest**, [s. l.], v. 151, n. 5, p. 982–992, 2017.
- ALAN, B. F.; ARKER, M. . BRONCHIECTASIS. **MEDICAL PROGRESS**, [s. l.], v. 346, n. 18, p. 1383–1393, 2002.
- ALESSANDRI, A. L. *et al.* Resolution of inflammation: Mechanisms and opportunity for drug development. **Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 139, n. 2, p. 189–212, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.006>
- ALIBERTI, S. *et al.* Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1–6, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1050-0>
- AMATI, F. *et al.* The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 28, n. 154, p. 1–12, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2019>
- ANWAR, G. A. *et al.* Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 107, n. 7, p. 1001–1007, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.013>
- AP, C.; N, P. Bronquiectasias - Uma Doença Órfã. **Pulmão RJ**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 201–208, 2014. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007001500009&script=sci_arttext

- ASANOV, M. *et al.* Genomic instability in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis of studies using the micronucleus assay. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], v. 787, p. 108344, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108344>
- ATHANAZIO, R. *et al.* Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: An analysis of six cohorts. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0417-3>
- ATHANAZIO, R. A. Bronchiectasis: moving from an orphan disease to an unpleasant socioeconomic burden. **ERJ Open Research**, [s. l.], v. 7, n. 4, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1183/23120541.00507-2021>
- BARNES, P. J.; SHAPIRO, S. D.; PAUWELS, R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 672–688, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00040703>
- BILTON, D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 14, p. 595–599, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328312ed8c>
- BONAITI, G. *et al.* Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2015, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/197950>
- BONASSI, S. *et al.* **The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol.** [S. l.: s. n.], 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.06.005>
- BRASIL. **Doenças Respiratórias Crônicas**. Brasília: [s. n.], 2010.
- BUSCOT, M. *et al.* Phenotyping Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A 10-Year Cohort Study in a French Regional University Hospital Center. **Respiration**, [s. l.], v. 92, n. 1, p. 1–8, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1159/000446923>
- CAVALCANTE, D. N. de C. *et al.* Effects of age, sex, medication, and environmental conditions on genetic alterations in oral mucosa cells. **Heliyon**, [s. l.], v. 5, n. 6, 2019.

Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01840>

- CEPPI, M. *et al.* Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], v. 705, n. 1, p. 11–19, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2009.11.001>
- CHALMERS, J. D.; ALIBERTI, S.; BLASI, F. Management of bronchiectasis in adults. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 45, n. 5, p. 1446–1462, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00119114>
- CHALMERS, J. D.; SETHI, S. Raising awareness of bronchiectasis in primary care: Overview of diagnosis and management strategies in adults. **npj Primary Care Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 1–8, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0019-9>
- CHANDRASEKARAN, R. *et al.* Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 83, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0638-0>
- CHUNG, W. S. *et al.* Bronchiectasis and the risk of cancer: A nationwide retrospective cohort study. **International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 682–688, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12599>
- CHUNG, W. S. *et al.* Increased risk of lung cancer among patients with bronchiectasis: A nationwide cohort study. **Qjm**, [s. l.], v. 109, n. 1, p. 17–25, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu237>
- DAS, L.; KOVESI, T. A. Bronchiectasis in children from Qikiqtani (Baffin) Region, Nunavut, Canada. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 96–100, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-257OC>
- DE LA ROSA, D. *et al.* Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment. **Chronic Respiratory Disease**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 361–371, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1177/1479972316643698>
- DE LOS A. GUTIÉRREZ, M. *et al.* Monitoring human genotoxicity risk associated to urban and industrial Buenos Aires air pollution exposure. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 13995–14006, 2020. Available at:

<https://doi.org/10.1007/s11356-020-07863-9>

DE MELO, M. C.; BARROS, H.; DONALISIO, M. R. Temporal trend of tuberculosis in Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 1–14, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00081319>

DEMEDTS, I. K. *et al.* Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 7, p. 1–10, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-53>

DIEL, R. *et al.* Incidence of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis in Germany – A healthcare insurance claims data analysis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 151, n. September 2018, p. 121–127, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.007>

DIMAKOU, K. *et al.* Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 116, p. 1–7, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.001>

DOS SANTOS MAIDANA, M. *et al.* Oral cytological changes in young adults related to alcohol consumption. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 126, p. 105127, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2021.105127>

EBSERH. **Abordagem das bronquiectasias**. [S. l.], 2021. Available at: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/aceso-a-informacao/protocolos-e-pops/hospital-universitario-walter-cantidio/protocolos/unidade-do-sistema-respiratorio/pro-ures-012-abord-de-bronquiectasias.pdf>.

EINARSSON, G. G. *et al.* Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. **Thorax**, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 795–803, 2016a. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207235>

EINARSSON, G. G. *et al.* Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. **Thorax**, [s. l.], 2016b. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207235>

ESPITIA-PÉREZ, L. *et al.* Cytogenetic instability in populations with residential

- proximity to open-pit coal mine in Northern Colombia in relation to PM10 and PM2.5 levels. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [s. l.], v. 148, n. May 2017, p. 453–466, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.10.044>
- FIGUEIREDO, M. R. *et al.* Isolation of and risk factors for airway infection with pseudomonas aeruginosa in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 3–9, 2021. Available at: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210017>
- FLUME, P. A.; CHALMERS, J. D.; OLIVIER, K. N. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. **The Lancet**, [s. l.], v. 392, n. 10150, p. 880–890, 2018. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31767-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31767-7)
- GOEMINNE, P.; DUPONT, L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: Diagnosis and management in 21st century. **Postgraduate Medical Journal**, [s. l.], v. 86, n. 1018, p. 493–501, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.091041>
- GOUDOURIS, E. S. *et al.* Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 Patients with Inborn Errors of Immunity: A Cross-Sectional Study. **Journal of Clinical Immunology**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 1479–1489, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01066-8>
- GUAN, W. J. *et al.* Next-generation sequencing for identifying genetic mutations in adults with bronchiectasis. **Journal of Thoracic Disease**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 2618–2630, 2018. Available at: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.134>
- HAGMAR, L. *et al.* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: A report from the European study group on cytogenetic biomarkers and health (ESCH). **Cancer Research**, [s. l.], 1998.
- HARE, K. M. *et al.* Streptococcus pneumoniae and chronic endobronchial infections in childhood. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 52, p. 1532–1545, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1002/ppul.23828>
- HAWORTH, C. S. *et al.* Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic pseudomonas aeruginosa infection. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 189, n. 8, p. 975–982, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2208OC>

- HOLLAND, N. *et al.* **The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps.** [S. l.: s. n.], 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.03.007>
- HONARBAKHS, S.; TAYLOR, G. P. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1002-0>
- HURST, J. R. *et al.* COPD-bronchiectasis overlap syndrome. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 310–313, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00170014>
- IMAM, J. S.; DUARTE, A. G. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 166, n. November 2019, p. 105940, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105940>
- ISHAK, A.; EVERARD, M. L. Persistent and recurrent bacterial Bronchitis-A paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 5, n. February, p. 1–9, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>
- JEGGO, P. A.; PEARL, L. H.; CARR, A. M. DNA repair, genome stability and cancer: A historical perspective. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 35–42, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.4>
- JUNIOR, N. S. F. *et al.* Prevalence and burden of bronchiectasis in a lung cancer screening program. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. e0185413, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231204>
- KING, P. *et al.* Bronchiectasis. **Internal Medicine Journal**, [s. l.], v. 36, n. 11, p. 729–737, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01219.x>
- KING, P. T. The pathophysiology of bronchiectasis. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, [s. l.], v. 4, p. 411–419, 2009. Available at: <https://doi.org/10.2147/copd.s6133>
- KINNULA, V. L.; CRAPO, J. D. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v.

167, n. 12, p. 1600–1619, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1479SO>

KOVALCHUK, O.; WALZ, P.; KOVALCHUK, I. Does bacterial infection cause genome instability and cancer in the host cell? **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, [s. l.], v. 761, p. 1–14, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.01.004>

KOVESI, T. Respiratory disease in Canadian First Nations and Inuit children. **Paediatrics and Child Health (Canada)**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 376–380, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1093/pch/17.7.376>

KREUTER, M.; COTTIN, V. The threat in chronic lung diseases: Acute exacerbations. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 26, n. 145, p. 1–2, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0075-2017>

LADEIRA, C.; SMAJDOVA, L. The use of genotoxicity biomarkers in molecular epidemiology: applications in environmental, occupational and dietary studies. **AIMS Genetics**, [s. l.], v. 04, n. 03, p. 166–191, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3934/genet.2017.3.166>

LEAL, L. F. *et al.* Indication, access, and use of medicines for chronic respiratory diseases in Brazil: Results from the national survey on access, utilization, and promotion of rational use of medicines in Brazil (PNAUM), 2014. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 1–13, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00208217>

LEE, A. L.; BURGE, A. T.; HOLLAND, A. E. **Airway clearance techniques for bronchiectasis**. [S. l.: s. n.], 2015a. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub3>

LEE, A. L.; BURGE, A. T.; HOLLAND, A. E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2015, n. 11, 2015b. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008351.pub3>

LOEBINGER, M. R. *et al.* Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 843–849, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00003709>

- LORENZONI, D. C. *et al.* Could formaldehyde induce mutagenic and cytotoxic effects in buccal epithelial cells during anatomy classes? **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, [s. l.], 2017. Available at: <https://doi.org/10.4317/medoral.21492>
- MACHADO, B. C. *et al.* Prognostic Factors in Adult Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. **Lung**, [s. l.], v. 196, n. 6, p. 691–697, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0165-z>
- MÁIZ, L. *et al.* Prevalence and factors associated with isolation of aspergillus and candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Respiration**, [s. l.], v. 89, n. 5, p. 396–403, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1159/000381289>
- MALTA, D. C. *et al.* Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 599–608, 2014. Available at: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742014000400002>
- MALUF, S. W. *et al.* DNA damage in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [s. l.], v. 626, n. 1–2, p. 180–184, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.10.002>
- MAO, B. *et al.* The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 5, n. 507, p. 1–9, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep10961>
- MAROSTICA, P. J. C.; FISCHER, G. B. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. **Paediatric Respiratory Reviews**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 275–280, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.008>
- MARTÍNEZ-GARCÍA, Miguel A. *et al.* Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 1357–1367, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00026313>
- MARTÍNEZ-GARCÍA, Miguel Angel *et al.* Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. **Chest**, [s. l.], v. 128, p. 739–745, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.739>
- MARTINS, K. B. *et al.* Staphylococcus aureus and its Effects on the Prognosis of Bronchiectasis. **Microbial Drug Resistance**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 823–834, 2021.

Available at: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0352>

MCCALLION, P.; DE SOYZA, A. Cough and bronchiectasis. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 47, p. 77–83, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.04.010>

MCDONNELL, M. J. *et al.* Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: An analysis of seven European cohorts. **Thorax**, [s. l.], 2016. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>

MCDONNELL, Melissa J. *et al.* Non cystic fibrosis bronchiectasis: A longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 109, n. 6, p. 716–726, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.021>

MCSHANE, P. J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 188, n. 6, p. 647–656, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0411CI>

MEERBURG, J. J. *et al.* Diagnosis and quantification of bronchiectasis using computed tomography or magnetic resonance imaging: A systematic review: Diagnostic criteria for bronchiectasis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 170, n. March, p. 105954, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105954>

METERSKY, M. L. *et al.* The prevalence and significance of *Staphylococcus aureus* in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 365–370, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-426OC>

MONTEAGUDO, M. *et al.* Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 121, p. 26–31, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.014>

MONTEMAYOR, K. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: Microbiology, clinical outcomes, and pharmacotherapy practices. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 199, n. 5, p. 651–653, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0848RR>

MOULTON, B. C.; BARKER, A. F. Pathogenesis of Bronchiectasis. **Clinics in Chest**

- Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 211–217, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.02.004>
- NEY, R.; COBUCCI, O.; SOUZA, P. C. De. REVISÃO O papel da inflamação na carcinogênese induzida pelo HPV. **FEMINA**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 61–64, 2014.
- O'DONNELL, A. E. Bronchiectasis update. **Current Opinion in Infectious Diseases**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 194–198, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000445>
- O'GRADY, K. A. F.; CRIPPS, A. W.; GRIMWOOD, K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. **Respirology**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 107–114, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.13446>
- O'NEILL, K.; O'DONNELL, A. E.; BRADLEY, J. M. Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis. **Respirology**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 227–237, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.13459>
- OLM, M. A. K. *et al.* Severe pulmonary disease in an adult primary ciliary dyskinesia population in Brazil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45017-1>
- ORGANIZATION, W. H. **Global tuberculosis report 2021**. [S. l.], 2021. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 1 jun. 2022.
- PADILLA-GALO, A. *et al.* Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: A study in 398 patients. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–11, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0746-7>
- PATEL, I. S. *et al.* Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 170, n. 4, p. 400–407, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-648OC>
- PEREIRA, Monica Corso *et al.* Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 1–24, 2019.
- PEREIRA, Mônica Corso *et al.* Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. e20190122, 2019. Available

at: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>

PEREIRA, Mônica Corso *et al.* Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Jornal Brasileiro de Pneumologia, [s. l.], 2019. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>

POLVERINO, E. *et al.* **European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis**. [S. l.: s. n.], 2017. Available at:

<https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>

POLVERINO, E. *et al.* The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases:

State of the art and future directions. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 52, n. 3, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00328-2018>

PREETHI, N.; CHIKKANARASAIAH, N.; BETHUR, S. S. Genotoxic effects of X-rays in buccal mucosal cells in children subjected to dental radiographs. **BDJ Open**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 16001, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1038/bdjopen.2016.1>

PURCELL, P. *et al.* Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. **BMC Microbiology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–11, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-130>

QIN, L. *et al.* Profile of Clinical and Analytical Parameters in Bronchiectasis Patients during the COVID-19 Pandemic: A One-Year Follow-Up Pilot Study. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 6, 2022. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11061727>

QUINN, T. M.; HILL, A. T. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in the elderly: Current perspectives. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 13, p. 1649–1656, 2018. Available at: <https://doi.org/10.2147/CIA.S143139>

QUINT, J. K. *et al.* Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. **European Respiratory Journal**, [s. l.], 2016a. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>

QUINT, J. K. *et al.* Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 186–193, 2016b. Available at:

<https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>

- RAJENDRASOZHAN, S. *et al.* Deacetylases and NF- κ B in redox regulation of cigarette smoke-induced lung inflammation: Epigenetics in pathogenesis of COPD. **Antioxidants and Redox Signaling**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 799–811, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1938>
- RAMIREZ, A.; SALDANHA, P. H. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. **Genetics and Molecular Research**, [s. l.], v. 1, p. 246–266, 2002.
- REDONDO, M. *et al.* Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. **Breathe**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 222–235, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1183/20734735.007516>
- REID, L. M. A. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. **Thorax**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 233–247, 1950. Available at: <https://doi.org/10.1136/thx.5.3.233>
- RINGSHAUSEN, F. C. *et al.* Bronchiectasis in Germany: A population-based estimation of disease prevalence. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 1805–1807, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2015>
- ROGERS, G. B. *et al.* A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 496–503, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-335OC>
- ROGERS, G. B. *et al.* Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. **Thorax**, [s. l.], v. 68, n. 8, p. 731–737, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203105>
- ROGERS, G. B.; VAN DER GAST, C. J.; SERISIER, D. J. Predominant pathogen competition and core microbiota divergence in chronic airway infection. **ISME Journal**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 217–225, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.124>
- SAHIN, A. *et al.* Evaluation of the genotoxic effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure on nuclear medicine workers. **Nuclear Medicine and Biology**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 575–578, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2009.02.003>
- SAHUQUILLO-ARCE, J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: The long road to multidrug resistant bacteria. **Community Acquired Infection**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 110–

- 117, 2016a. Available at: <https://doi.org/10.4103/2225-6482.198491>
- SAHUQUILLO-ARCE, J. *et al.* Non-cystic fibrosis bronchiectasis: The long road to multidrug resistant bacteria. **Community Acquired Infection**, [s. l.], 2016b. Available at: <https://doi.org/10.4103/2225-6482.198491>
- SEITZ, A. E. *et al.* Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. **Chest**, [s. l.], v. 142, n. 2, p. 432–439, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2209>
- SHAH, P. L. *et al.* Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1340–1344, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14613409>
- SOMAYAJI, R.; RAMOS, K. J.; HOFFMAN, L. R. **Understanding the role of *Staphylococcus aureus* in non-cystic fibrosis bronchiectasis: Where are we now?**. [S. l.: s. n.], 2018. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201712-944ED>
- SUAREZ-CUARTIN, G.; CHALMERS, J. D.; SIBILA, O. Diagnostic challenges of bronchiectasis. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 116, p. 70–77, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.014>
- TAPISSE, J. T. *et al.* Induction of micronuclei and sister chromatid exchange in bone-marrow cells and abnormalities in sperm of Algerian mice (*Mus spretus*) exposed to cadmium, lead and zinc. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [s. l.], v. 678, p. 59–64, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.07.001>
- TARSO, P. De; DALCIN, R.; PERIN, C. Diagnóstico e tratamento das Bronquiectasias: uma atualização. **Clinical & Biomedical Research**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 51–60, 2007.
- THOMAS, P.; FENECH, M. Buccal micronucleus cytome assay. **Methods in Molecular Biology**, [s. l.], 2011. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-409-8_17
- TOLBERT, P. E.; SHY, C. M.; ALLEN, J. W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, [s. l.], v. 271, n. 1, p. 69–77, 1992. Available at: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(92\)90033-I](https://doi.org/10.1016/0165-1161(92)90033-I)
- TRZECIAK, A. R. *et al.* Age, sex, and race influence single-strand break repair capacity

- in a human population. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 45, n. 12, p. 1631–1641, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.031>
- WANG, H. *et al.* Clinical characteristics and validation of bronchiectasis severity score systems for post-tuberculosis bronchiectasis. **Clinical Respiratory Journal**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 2346–2353, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1111/crj.12911>
- WANG, Z. L. Bronchiectasis: Still a problem. **Chinese Medical Journal**, [s. l.], v. 127, n. 1, p. 157–172, 2014. Available at: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132165>
- WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 351–360, 2002.
- WELSH, E. J. *et al.* Interventions for bronchiectasis: An overview of Cochrane systematic reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2013, n. 2, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010337>
- WRONG, O. Osler and my father. **Journal of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 96, n. 9, p. 462–464, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.9.462>

8. CONCLUSÕES

No presente estudo, foi observado que dos 95 pacientes envolvidos no estudo, 21 (22,1%) foram diagnosticados com bronquiectasias com idade entre 12 e 89 anos. Não houve diferença significativa na frequência de MN entre pacientes com e sem bronquiectasia. Foi possível observar uma associação positiva significativa entre idade e

frequência de MN entre os pacientes com bronquiectasias, mas esta associação não ocorre entre os pacientes sem a doença.

Ademais podemos observar que grande parte da população atendida eram mulheres, caucasianos e com idade avançada entre 61 e 80 anos. Ademais, entre as doenças e sintomas relatados pelos pacientes bronquiectásicos, a tuberculose foi a única variável que demonstrou uma diferença significativa entre os grupos, havendo uma presença considerável de pacientes pós-tuberculose. A realização da vacinação pneumocócica também demonstrou ser uma variável relacionada aos pacientes que não realizaram a vacinação frente ao desfecho.

As bronquiectasias possuem grande relevância para saúde humana, apesar disso ainda são escassos os estudos que avaliam a epidemiologia e patogênese das infecções em bronquiectasias. Neste sentido, é essencial o desenvolvimento de estudos que promovam o melhor entendimento do “ciclo vicioso” das bronquiectasias e sua associação com infecções /colonizações bacterianas. Um importante passo no entendimento deste processo patogênico, e que favorecerá a identificação de novos alvos terapêuticos, é a compreensão da relação entre hospedeiro e patógeno. Esta relação inclui o microbioma das vias aéreas dos pacientes bronquiectásicos, bem como, a presença de mecanismos de resistência antimicrobiana que possam estar influenciando na falha terapêutica, gerando um aumento nos índices de morbidade destes pacientes.

Pacientes portadores de bronquiectasias são um problema de saúde pública, visto que possuem alta morbidade, visitas frequentes aos serviços de saúde, internações prolongadas e uso de medicações de alto custo. Nesse sentido este estudo foi um primeiro passo para traçar as características destes pacientes, afim de dar subsídios iniciais para o desenvolvimento de estudos com maior número de amostra e realização de futuras ações nesta população.

APENDICE I - QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Impacto clínico da colonização fúngica e bacteriana das vias áreas em pacientes com
bronquiectasia não fibrose cística

Data de coleta: __/__/__

Número da paciente: _____

Número do prontuário: _____

Nome da paciente: _____

Data de nascimento: _____

Endereço :

Telefone: _____

Pacien__ __ __

Pront_____

—

Condições Demográficas e Socioeconômicas

1. Idade: ____

2. Qual a sua cor de pele? (1) Branca (2) Negra (3) Outra _____

3. Está trabalhando ou já trabalhou (1) Sim (2) Não

Se SIM

4. Qual a sua função? _____

5. Por quanto tempo exerce ou exerceu essa função? _____

6. Estudou em colégio Interrogação

(1) Sim (2) Não

Se SIM

7. Até que série e grau estudou na escola? (completos)

(1) 1º Grau completo (2) 1º Grau incompleto (3) 2º Grau completo

(4) 2º Grau incompleto (5) 3º Grau completo (6) 3º Grau incompleto

(7) Pós – graduação (8) Mestrado (9) Doutorado

8. Qual seu estado civil?

(1) Solteiro(a) (2) Casado(a)/Com companheira(o)

(3) Viúvo (4) Separado(a)/Divorciado(a)

9. No mês passado, quanto ganhou cada uma das pessoas que moram na sua casa? (MR = pessoa de maior renda)

Pessoa 1 (MR) R\$ _____

Pessoa 2 R\$ _____

Pessoa 3 R\$ _____

Pessoa 4 R\$ _____

10. Quem é o responsável pela família/maior renda? _____

Local e condições de moradia

11. Quantas pessoas moram na sua casa? _____

12. Quantas peças tem sua casa? _____

Hábitos de Vida e Condições de Saúde

TABAGISMO

13. Você é fumante? (1) Não, nunca fumei (PULE PARA 20)

(2) Fumei mas não fumo mais (PULE PARA 17)

(3) Sim

Se SIM

14. Há quanto tempo você fuma? _____ anos

15. O que você fuma? (0) cigarro papel com filtro (1) palheiro

(2) cachimbo (3) charuto

16. Quantos cigarros você fuma por dia? _____ (PULE PARA 20)

Se FUMAVA E NÃO FUMA MAIS

17. Há quanto tempo você parou de fumar? _____ anos

17b. fumou por quantos anos _____

18. O que você fumava? (1) cigarro papel com filtro (2) palheiro

(3) cachimbo (4) charuto

19. Quantos cigarros Sr(a) fumava por dia ? _____

20. Você convive com fumantes em casa ou trabalho (0) Não (1) Sim

ETILISMO

21. Sr(a) consome bebidas alcóolicas?

(0) Nunca (PULE 31)

(1) Sim, mas não consumo mais (PULE 26)

(2) Sim

Se SIM:

22. Com que idade Sr(a) começou a consumir bebidas alcoólicas? _____

23. Com qual frequência Sr(a) consome bebidas alcóolicas?
(0) esporadicamente (1) 1 vez/sem
(2) 2 a3 vezes/sem (3) mais de 3 vezes/sem

24. O que você bebe? _____

25. Quantos copos Sr(a) consome por dia? _____ copos

Se CONSUMIA, MAS NÃO CONSOME MAIS:

26. Quanto tempo Sr(a) consumiu álcool? _____ anos

27. Há quanto tempo Sr(a) parou de consumir álcool? _____

28. Com qual frequência Sr(a) consumia bebidas alcóolicas?
(0)esporadicamente (1) 1 vez/sem
(2) 2 a3 vezes/sem (3) mais de 3 vezes/sem

29. O que você bebia? _____

30. Quantos copos Sr(a) consumia por dia? _____ copos

USO DE DROGAS

31. Sr(a) usa ou já usou droga?
(0)nunca (PULE 36)
(1)sim, mas não consumo mais
(2) sim

Se SIM

32. Com que idade Sr(a) começou a usar drogas? _____ anos

33. Qual droga(s) Sr(a) usa(va)? () maconha () crack () cocaína
() outra: _____

34. Com qual frequência Sr(a) usa(va) drogas? (0) esporadicamente
(1) 1 vez/sem
(2) 2-3x por sem. (3) mais de 3 vezes/sem

Se USAVA, MAS NÃO USA MAIS:

35. Há quanto tempo Sr(a) parou de usar droga? _____ anos

Diagnósticos Clínicos

Sr(a) tem ou teve nos últimos 12 meses:

- | | | |
|--------------------------------------|---------|---------|
| 36a. Alergia na pele | (0) Não | (1) Sim |
| 36aa. Foi diagnosticado pelo médico: | (0) Não | (1) Sim |
| 36b. Alergia a medicamentos | (0) Não | (1) Sim |
| 36bb. Foi diagnosticado pelo médico: | (0) Não | (1) Sim |
| 36c. Alergia a algum alimento | (0) Não | (1) Sim |
| 36cc. Foi diagnosticado pelo médico: | (0) Não | (1) Sim |
| 36d. Asma | (0) Não | (1) Sim |
| 36dd. Foi diagnosticado pelo médico: | (0) Não | (1) Sim |

36e. Bronquite	(0) Não	(1) Sim
36ee. Foi diagnosticado pelo médico:	(0) Não	(1) Sim
36f. Rinite.	(0) Não	(1) Sim
36ff. Foi diagnosticado pelo médico:	(0) Não	(1) Sim
36g. Tuberculose.	(0) Não	(1) Sim
36gg. Foi diagnosticado pelo médico:	(0) Não	(1) Sim
36h. Pneumoconiose.	(0) Não	(1) Sim
36hh. Foi diagnosticado pelo médico:	(0) Não	(1) Sim
36i. Silicose	(0) Não	(1) Sim
36ii. Foi diagnosticado pelo médico:	(0) Não	(1) Sim
36j. Fibrose Cística		
36jj. Foi diagnosticado pelo médico:	(0) Não	(1) Sim
36k. Enfisema		
36kk. Foi diagnosticado pelo médico:	(0) Não	(1) Sim
36l. Artrite reumatóide		
36ll. Foi diagnosticado pelo médico:	(0) Não	(1) Sim
37. Infecção respiratória complicada na infância, com internação		

(0) Não (1) Sim

SE SIM

37a. Qual _____

38. Já teve câncer?

(0) Não (1) Sim

SE SIM

38a Qual _____

39. Outros problemas diagnosticados pelo médico: (0) Não (1) Sim

Qual(is)? _____

40. Predisposição a infecções não respiratórias (indicativa de possível deficiência imunológica: infecção urinária, cirúrgica, etc).

(0) Não (1) Sim

Se SIM

40a. Quais _____ 40b. Faz tratamento?

(0) Não (1) Sim

41. Doença do tecido conjuntivo (Lupus, vasculite, esclerodermia, CREST, etc)

(0) Não (1) Sim

Se SIM

41a. Qual _____

41b. Faz tratamento? (0) Não (1) Sim

42. Doença intestinal inflamatória (Retocolite ulcerativa(RCU) e Doença de Chron)
(0) Não (1) Sim

Se SIM

42a.Qual _____

42b. Faz tratamento? (0) Não (1) Sim

43. Transplante de órgãos (0) Não (1) Sim

Se SIM

43a Qual _____

44. Tem sintomas de refluxo gastroesofágico (0) Não (1) Sim

Se SIM

44a. Faz tratamento? (0) Não (1) Sim

45. Tem histórico familiar de imunodeficiência ?

(0) Não (1) Sim

46. Tem histórico familiar de infecção pulmonar.

(0) Não (1) Sim

47. Vacina pneumocócica (0) Não (1) Sim

Se SIM

47.a Quando _____

47b. () Privada () Pública

Sinais e sintomas

Sr(a) tem ou teve nos últimos 12 meses :

48. Tosse produtiva (com catarro) (0) Não (1) Sim

Se SIM

48a.Qual a frequência (0)Raramente (1) Esporádica (2) Diária

49. Falta de ar (0) Não (1) Sim

Se SIM

49a. Qual a frequência (0)Raramente (1) Esporádica (2) Diária

49b. Se sim, MRC modificado_____

0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.
(Modificado de: Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. Ann Intern Med 1997;127:1072-9)

50. Fadiga (0) Não (1) Sim

Se SIM

50a. Qual a frequência (0) Raramente (1) Esporádica (2) Diária

51. Escarro com sangue(Hemoptise) (0) Não (1) Sim

Se SIM

51a Qual a frequência. (0) Raramente (1) Esporádica (2) Diária

52. Dor no peito que piora com a respiração (0) Não (1) Sim

Se SIM

52a. Qual a frequência (0) Raramente (1) Esporádica (2) Diária

53. Febre (0) Não (1) Sim

Se SIM

53a. Qual a frequência (0) Raramente (1) Esporádica (2) Diária

53b. () Não mediu a febre () Febrícula (I) Febre alta

54. NOS ULTIMOS DOZE MESES:

54a. Realizou tratamento com antibiótico (1) Sim (2) Não Se SIM

54a.a Foi indicado para tratar qual doença? _____

54a.b Qual antibiótico (s)? _____

54 ac. Quantas vezes utilizou? _____

54b. Antibiótico inalatório (1) Sim (2) Não

Se SIM

54ba. Qual antibiótico (s)? _____

54bb. Foi indicado para tratar qual doença? _____

54c. Fez uso de medicação inalatoria(bombinhas) (0) Não (1) Sim

54ca. Se Sim Qual ? _____ 54cb.
Foi indicado para tratar qual doença? _____
54d. Fez uso de spray nasal (0) Não (1) Sim

Se SIM

54da. Qual _____

54db. Foi indicado para tratar qual doença _____

54 e. Corticóide oral (0) Não (1) Sim

Se SIM

54ea. Qual(is) _____

54 eb. Foi indicado para tratar qual doença _____

54f. Fez uso de nebulização (0) Não (1) Sim

Se Sim

54fa. Usa medicação(ões) (0) Não (1) Sim

54fb. Qual (is) _____

Sobre as Bronquiectasias

55. Desde quando tem o diagnóstico _____

56. Quando iniciou os problemas respiratórios _____

57. Encontra-se em acompanhamento pra este problema (0) Não (1) Sim

58. Houve piora dos sintomas respiratórios nos últimos 6 meses (0) Não (1) Sim

59. Quantas vezes utilizou antibiótico para este problema nos últimos 6 meses _____

60. Quantas visitas a emergência o Sr(a) fez por este problema nos últimos 6 meses _____

61. Internou nos últimos 12 meses por este problema? (0) Não (1) Sim

SE SIM : Quantas vezes _____

62. Já teve tuberculose na vida (0) Não (1) Sim

SE SIM (0) não tratou (1) tratamento incompleto (2) tratamento completo

63. Teve contato com pessoas com tuberculose (0) Não (1) Sim

64. Sr(a) fez quantos Raios X de tórax nos últimos 12 meses? _____

65. Sr(a) fez quantas tomografias de tórax nos últimos 12 meses? _____

Distribuição de bronquiectasia

66. Tomografia de tórax

Data do exame: _____

() Lobo Superior Direito () Lobo Médio () Lobo Inferior Direito

() Lobo Superior Esquerdo () Língua () Lobo Inferior Esquerdo

Obs: _____

67. Raio X de tórax

Data do exame: _____

OBS: _____

68. Dados de Espirometria

Data: _____	Pré Absoluto e %	Pós Absoluto e %
CVF		
VEF1		
VEF1/CVF%		

69. IMC (retirar da ultima espirometria). _____

APENDICE II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Fundação Universidade Federal do Rio Grande

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Hospital Universitário Miguel Riet Corrêa Jr.- EBSERH

Projeto: Impacto clínico da colonização fúngica e bacteriana das vias aéreas em pacientes com bronquiectasia não fibrose cística

Objetivos e relevância do estudo

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar o impacto clínico dos microrganismos potencialmente patogênicos das vias aéreas em pacientes com bronquiectasias com o desfecho do diagnóstico e tratamento em pacientes com bronquiectasias, atendidos no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa Jr., em Rio Grande/RS.

Procedimentos:

Os pacientes que aceitarem participar do estudo serão entrevistados respondendo questões relacionadas à sua saúde e terão amostras respiratórias e sérica coletadas para realização de identificação dos microrganismos colonizadores das vias aéreas, coletadas através do cotonete estéril (swab), pelos profissionais da área da saúde capacitados.

Riscos e desconfortos

Os riscos são considerados mínimos, os possíveis desconfortos à participante deste estudo são aqueles associados ao procedimento de coleta das amostras (p.ex. náusea, vômitos, tosse). A privacidade do paciente será respeitada, sendo exame realizado em local adequado e privado, por profissional qualificado. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às reparações legalmente estabelecidas.

Benefícios

A participação no estudo poderá gerar um benefício indireto, novos conhecimentos científicos, com consequente melhoria na qualidade de vida, no diagnóstico e tratamento das infecções associadas a bronquiectasias.

Acesso e desistência na participação do estudo

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa e dados parciais do estudo para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal pesquisadora é a Dra Daniela Fernandes Ramos que poderá ser contatada através do telefone institucional: 3237-4634 ou email: danielaramos@furg.br. A participação de cada paciente neste estudo é voluntária sem que haja qualquer prejuízo ou custo de qualquer natureza. Caso concorde em participar e mude de idéia posteriormente, estará livre para desistir a qualquer momento, inclusive sem nenhum motivo e da mesma forma não sofrerá nenhum tipo de prejuízo, custo ou preconceito, tendo garantida a sua continuidade de tratamento na instituição.

Confidencialidade das informações

Toda a informação fornecida pela participante do estudo, assim como, os resultados dos exames realizados serão privados, sigilosos e confidenciais, somente conhecidos pela equipe envolvida no estudo, não sendo divulgada a identificação de nenhuma paciente. A coleta de dados também será desenvolvida garantindo a privacidade e confidencialidade. Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Impacto clínico da colonização fúngica e bacteriana das vias aéreas em pacientes com bronquiectasia**”. Eu discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do

acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura paciente/representante

Assinatura do entrevistador / Assinatura do pesquisador

Data: