

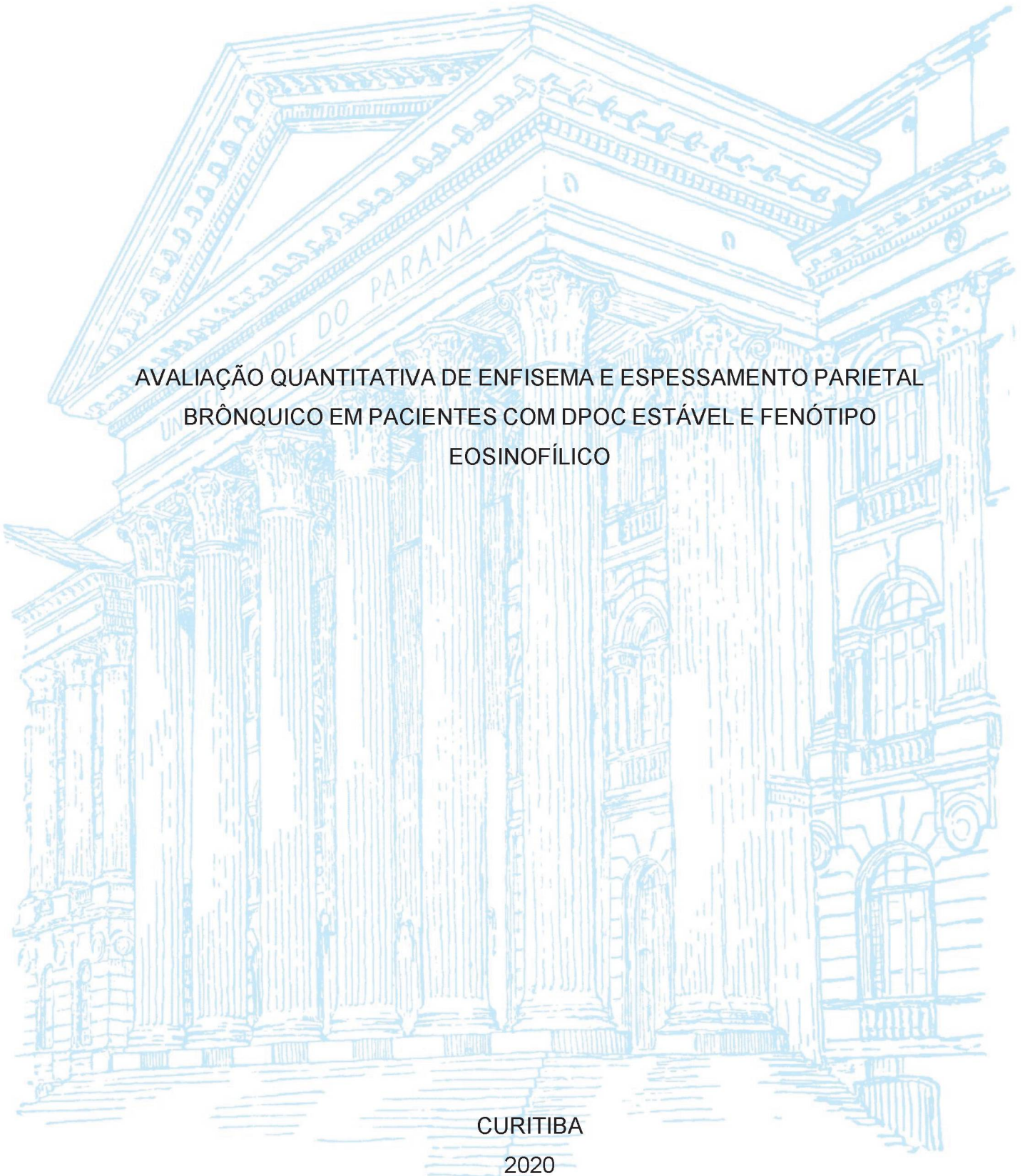
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

REBECCA SARAY MARCHESINI STIVAL

AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DE ENFISEMA E ESPESSAMENTO PARIETAL
BRÔNQUICO EM PACIENTES COM DPOC ESTÁVEL E FENÓTIPO
EOSINOFÍLICO

CURITIBA

2020



REBECCA SARAY MARCHESINI STIVAL

AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DE ENFISEMA E ESPESSAMENTO PARIETAL
BRÔNQUICO EM PACIENTES COM DPOC ESTÁVEL E FENÓTIPO
EOSINOFÍLICO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato
Coorientadora: Prof. Dra. Lêda Maria Rabelo

CURITIBA
2020

S862 Stival, Rebecca Saray Marchesini
Avaliação quantitativa de enfisema e espessamento parietal
brônquico em pacientes com DPOC estável e fenótipo eosinofílico
[recurso eletrônico] / Rebecca Saray Marchesini Stival. – Curitiba,
2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato
Coorientadora: Profa. Dra. Lêda Maria Rabelo

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Eosinófilos.
3. Administração por inalação. I. Escuissato, Dante Luiz.
II. Rabelo, Lêda Maria. III. Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WF 600



TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **REBECCA SARAY MARCHESINI STIVAL** intitulada: **AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DE ENFISEMA E ESPESSAMENTO PARIETAL BRÔNQUICO EM PACIENTES COM DPOC ESTÁVEL E FENÓTIPO EOSINOFÍLICO.**, sob orientação do Prof. Dr. DANTE LUIZ ESCUISSATO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 10 de Setembro de 2020.

Assinatura Eletrônica

10/09/2020 13:50:04.0

DANTE LUIZ ESCUISSATO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

10/09/2020 16:48:35.0

KARIN MUELLER STORRER

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

10/09/2020 12:27:12.0

DEBORA CARLA CHONG E SILVA

Avaliador Externo (PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE -UFPR)

A todas as mulheres que me antecederam...

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, que permitiram a minha aproximação para o estudo dessa doença ainda com muitas feridas e perguntas em aberto. Agradeço a oportunidade de, com o conhecimento adquirido ao longo dessa jornada, poder responder a uma pergunta e fechar algumas feridas.

RESUMO

Estima-se que um terço dos pacientes com DPOC possua uma inflamação eosinofílica das vias aéreas, fato que pode levá-los a apresentar características clínicas, funcionais e tomográficas específicas. Os eosinófilos em sangue periférico são um biomarcador que pode prever não somente a resposta ao corticoide inalatório (CI), como também as exacerbações, o declínio de função pulmonar e o prognóstico. Ainda não há uma descrição das características tomográficas deste grupo de pacientes. O objetivo deste estudo é avaliar quantitativamente o escore de enfisema e o espessamento parietal brônquico dos pacientes com DPOC estável e fenótipo eosinofílico e comparar aos escores encontrados em pacientes com DPOC estável não eosinofílicos. Por meio de um estudo retrospectivo do tipo transversal, avaliou-se 110 pacientes atendidos no ambulatório de pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de 01/08/2018 a 31/07/2019, dos quais 82 possuíam contagem sérica de eosinófilos <300 células/ μL e 28 possuíam ≥ 300 células/ μL . Por meio de tomografia de tórax, foram avaliadas as seguintes características: enfisema, com análise quantitativa baseada em densidade pulmonar -950 (UH); e espessamento brônquico, por meio da medida de espessura parietal brônquica dos brônquios principais e segmentares. Para as variáveis quantitativas, a comparação foi feita por meio do teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A condição de normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao escore de enfisema, para os dois grupos, este achado pode estar relacionado ao ponto de corte utilizado para caracterizar o paciente como eosinofílico, que ainda está em discussão na literatura. Não se observou diferença em relação a espessura parietal brônquica entre os dois grupos, fato que pode ser explicado pela alta frequência no uso de corticoide inalatório pelos dois grupos, que está relacionado à gravidade dos pacientes incluídos na análise (pacientes exacerbadores e com elevado grau de dispneia). A compreensão das características clínicas, funcionais e tomográficas dos pacientes com DPOC, bem como seu fenótipo eosinofílico, possibilita sua identificação precoce na prática clínica, possibilitando uma terapia direcionada e assertiva.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Eosinófilos. Corticoide inalatório.

ABSTRACT

One third of Chronic obstructive pulmonary disease - COPD patients have Eosinophilic airway inflammation, which can lead to show specific characteristics in clinical, functional, and tomographic areas. Eosinophils in peripheral blood is a biomarker that can predict not only the response to inhaled corticosteroids (IC), but also exacerbations, decline in lung function, and prognosis. There is still no description of the tomographic characteristics in this group of patients. The aim of this study is to assess quantitatively the emphysema score and the bronchial wall thickening of patients with stable COPD and eosinophilic phenotype. 110 patients, assisted at the Pneumology outpatient clinic in Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná, were evaluated from 08/01/2018 to 07/31/2019. 82 patients presented a count of serum eosinophils <300 cells/ μL and 28 presented ≥ 300 cells/ μL . The characteristics assessed by the analysis of chest tomography images were the emphysema, with quantitative analysis based on the lung density -950 (HU), and the bronchial thickening, through the measuring of the bronchial wall thickness of the main and segmental bronchi. The comparison of quantitative variables was performed using the Student's t test for independent samples or the non-parametric Mann-Whitney test. The normality of continuous variables was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Values of $p < 0.05$ evidenced statistical significance. No relevant differences were observed in relation to the Emphysema Score. In both groups, this finding may be related to the cut-off point used to characterize the patient as eosinophilic, which is still under discussion in the literature. There was no difference in relation to bronchial wall thickness between the two groups. This can be explained by the high frequency in the use of inhaled corticosteroids by both groups, which is related to the severity of the patients included in the analysis (exacerbating patients with high degree of dyspnea). Understanding the clinical, functional, and tomographic characteristics of patients with COPD, as well as their eosinophilic phenotype, enables their precocious identification in clinical practice, thus enabling a targeted and assertive therapy.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eosinophils. Inhaled Corticosteroids.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	1	-	QUANTIFICAÇÃO	DE
ENFISEMA.....				17
FIGURA 2 – SEGMENTAÇÃO BRÔNQUICA E MEDIDA DO ESPESSAMENTO				
PARIETAL		BRÔNQUICO	DAS	VIAS
AÉREAS.....				17

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - MÉDIA DOS EOSINÓFILOS EM VALOR ABSOLUTO E PERCENTUAL, CONSIDERANDO TODOS OS CASOS.....	28
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DE BASE DOS PACIENTES.....	28
TABELA 3 - DESCRIÇÃO DAS COMORBIDADES DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	29
TABELA 4 - TERAPIA MEDICAMENTOSA EM USO NO MOMENTO DA AVALIAÇÃO.....	30
TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES.....	30
TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS ESPIROMÉTRICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	31
TABELA 7 - COMPARAÇÃO DA VARIÁVEL ESPESSAMENTO BRÔNQUICO EM PACIENTES NÃO EOSINOFÍLICOS E EOSINOFÍLICOS (PULMÃO DIREITO).....	32
TABELA 8 - COMPARAÇÃO DA VARIÁVEL ESPESSAMENTO BRÔNQUICO ENTRE PACIENTES NÃO EOSINOFÍLICOS E EOSINOFÍLICOS (PULMÃO ESQUERDO).....	32
TABELA 9 - COMPARAÇÃO DA QUANTIDADE DE ENFISEMA EM PACIENTES NÃO EOSINOFÍLICOS E EOSINOFÍLICOS.....	33

LISTA DE SIGLAS

ACO	- Asma Sobreposição Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
BODE	- <i>Body mass Index/ Obstruction/ Dyspnea/ Exercise capacity</i>
CPT	- Capacidade Pulmonar Total
CVF	- Capacidade Vital Forçada
CI	- Corticoide Inalatório
CSF-GM	- Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos
CHCUFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
DAPI	- Diagnóstico Avançado por Imagem
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EADPOC	- Exacerbação Aguda da DPOC
GOLD	- <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
IL	- Interleucina
IMC	- Índice de Massa corpórea
KVp	- Quilovolt pico
LABA	- Beta-2-agonista de longa duração
LAMA	- Anticolinérgico de longa ação
mMRC	- Escala de dispneia do <i>Medical Research Council</i> modificada
mAs	- Miliampere por segundo
PACS	- Picture archiving and communication system
TCQ	- Tomografia de tórax quantitativa
TC	- Tomografia de Tórax
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UH	- Unidade Hounsfield
VEF1	- Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	- Relação Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo pela Capacidade Vital Forçada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 HIPÓTESE E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO	11
3 OBJETIVOS	13
3.1 GERAL.....	13
3.2 ESPECÍFICOS	13
4 METODOLOGIA.....	14
4.1 TIPO DE ESTUDO	14
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	14
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	14
4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	14
4.5 MÉTODOS	15
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
5 REVISÃO DE LITERATURA	20
5.1 FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA PELO GOLD	20
5.2 A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E O FENÓTIPO EOSINOFÍLICO.....	21
5.3 O PAPEL DOS EOSINÓFILOS NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA	21
5.4 CONTAGEM DE EOSINÓFILOS NO SANGUE PERIFÉRICO	22
5.5 O USO DE CORTICOIDE INALATÓRIO NO MANEJO DA DPOC ESTÁVEL	23
5.6 SEGURANÇA DO USO DE CORTICOIDE INALATÓRIO NO MANEJO DA DPOC ESTÁVEL.....	24
5.6.1 Pneumonia.....	24
5.6.2 Eventos adversos sistêmicos	25
5.7 RELAÇÃO ENTRE CONTAGEM DE EOSINÓFILOS NO SANGUE E CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS	25
6 RESULTADOS	28
7 DISCUSSÃO	35
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	37
9 CONCLUSÃO.....	38
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada por uma limitação persistente e não totalmente reversível ao fluxo aéreo, demonstrada por critérios espirométricos e pela história compatível de exposição a partículas ou gases nocivos. O tabagismo configura o fator de risco mais importante para o desenvolvimento desta doença, assim como a exposição à queima de madeira e a outros combustíveis e biomassas (GOLD, 2019).

O tratamento atual para DPOC, pautado em broncodilatadores, tem o objetivo de diminuir a hiperinsuflação pulmonar, melhorar sintomas e diminuir exacerbações (GOLD, 2019; WEDZICHA et al., 2016). As exacerbações da doença estão relacionadas à piora da morbidade e da mortalidade, assim como ao aumento dos recursos em saúde empregados para o seu tratamento. Os pacientes com maior risco de exacerbação são candidatos ao uso de corticoide inalatório (CI) em associação aos broncodilatadores (SZAFRANSKI et al., 2003; RENNARD et al., 2009; GERSHON et al., 2014). Porém, o uso indiscriminado de CI pode expor os pacientes a eventos adversos, tais como pneumonia, tuberculose, osteoporose, diabetes, catarata, candidíase orofaríngea e rouquidão (PRICE et al., 2012).

O estudo TORCH (CALVERLEY et al., 2006), randomizado, controlado e duplo-cego, demonstrou redução na taxa anual de EADPOC (Exacerbação Aguda da DPOC), melhora do status de saúde e da função pulmonar no grupo que usou associação LABA (beta-2-agonista de longa duração) + CI para tratamento da DPOC em comparação ao grupo controle que só usou LABA; porém, apresentou um acréscimo na incidência de pneumonia (CALVERLEY et al., 2007).

Observamos uma necessidade de identificar um biomarcador que possa prever a resposta ao CI, ajudando na tomada de decisão mais adequada quanto a iniciar o CI no paciente DPOC com perfil exacerbador, ou suspendê-lo quando seu risco de efeitos colaterais superar o benefício de seu uso.

Existe uma relação já bem documentada entre eosinofilia no escarro e boa resposta ao corticoide (SIVA et al., 2007). Porém, a contagem de eosinófilos no escarro não é uma ferramenta prática, visto que não está facilmente disponível no cotidiano clínico. Considerando esta dificuldade, alguns estudos demonstraram uma equivalência entre os eosinófilos do escarro e os eosinófilos do sangue periférico,

sendo este um marcador de fácil acesso para a tomada de decisão médica (NEGEWO et al., 2016).

A contagem de eosinófilos do sangue periférico tem se mostrado um bom preditor para a indicação do uso de corticoide nos pacientes com DPOC estável, bem como nos pacientes com exacerbação da doença. Além disso, a contagem tem sido considerada um fator importante na decisão, quando há dúvida em relação à suspensão do CI (CAMP et al., 2018; BARNES et al., 2016).

Em uma análise *post hoc* do estudo WISDOM (MAGNUSSEN et al., 2014), observou-se que o número de eosinófilos séricos iguais ou superiores a 4%, ou 300 células/ μ L, marcava um grupo de pacientes com DPOC que apresentava aumento no número de exacerbações quando o CI era retirado (WATZ et al., 2016).

Recentemente, o número de eosinófilos em sangue periférico passou a ser um biomarcador importante na tomada de decisão terapêutica. O documento GOLD (2019) traz em seu fluxograma de tratamento o número de eosinófilos maior ou igual a 300 células/ μ L como um critério para início de CI já na primeira avaliação do paciente com DPOC.

O mecanismo biológico da associação entre o número de eosinófilos séricos e o efeito do CI em pacientes com DPOC estável ainda não está claro e precisa ser elucidado, havendo a demanda, por conseguinte, de mais estudos para identificar e caracterizar tanto clínica, quanto funcional e tomograficamente os pacientes com DPOC e fenótipo eosinofílico.

Ainda não se sabe se a inflamação eosinofílica das vias aéreas, presente em aproximadamente 10 a 40% dos pacientes com DPOC (BU et al. 2020), tem um papel no remodelamento brônquico, o qual é expresso através do espessamento parietal brônquico na tomografia de tórax; também não se sabe se há uma associação direta entre eosinofilia e a quantidade de enfisema observada no exame de imagem.

Considerando a DPOC uma doença heterogênea e de evolução idiossincrática, há poucos estudos na literatura que avaliaram o perfil tomográfico dos pacientes com DPOC eosinofílica. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar quantitativamente os achados tomográficos de enfisema e de espessamento brônquico de pacientes com DPOC estável, bem como avaliar sua associação com a eosinofilia periférica caracterizada por ≥ 300 eosinófilos/ μ L.

2 HIPÓTESE E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

O tratamento para a DPOC estável é fundamentado principalmente no uso de broncodilatadores de longa ação (LABA) e antimuscarínicos de longa ação (LAMA); o CI é uma opção considerada como terceira linha de tratamento nos grupos C ou D do GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019*) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020*) para pacientes exacerbadores. Porém, existem pacientes que se beneficiam mais precocemente da introdução de CI, bem como há pacientes que, com a retirada do CI, têm mais chances de exacerbação da doença.

Mesmo nos grupos com indicação de uso de CI, observamos respostas heterogêneas na redução da frequência anual de exacerbações (WATZ et al., 2016; PAVORD et al., 2015).

Sugere-se que esse perfil de pacientes possa ser identificado por meio da contagem de eosinófilos no sangue periférico (NEGEWO et al., 2016). Esses pacientes com fenótipo eosinofílico são pacientes mais graves, com maior morbimortalidade e risco de exacerbações (CHENG, 2018). Portanto, a sua identificação pode levar à redução do número de exacerbações, retardando o declínio da função pulmonar e, conseqüentemente, diminuindo a mortalidade, considerando um tratamento que contemple o uso de CI precocemente (CAMP et al., 2018; BARNES et al., 2016; MARTINO et al., 2015).

Identificar as características clínicas, funcionais e tomográficas dos pacientes com DPOC estável e fenótipo eosinofílico contribuirá para a detecção mais precisa desses pacientes na prática clínica, possibilitando tanto introduzir precocemente a terapia com CI, quanto guiar a retirada deste medicamento nesta parcela de pacientes. Isso pode interferir em desfechos importantes, tais como na função pulmonar, nas exacerbações da doença e na mortalidade, tornando assim a terapêutica mais assertiva.

Supõe-se que pacientes com eosinofilia periférica, considerando a sua correlação com a contagem de eosinófilos no escarro, possuam quantitativamente maior espessamento brônquico em tomografia de tórax em comparação a pacientes não eosinofílicos, visto que pacientes com inflamação eosinofílica das vias aéreas são propensos a apresentar maior remodelamento brônquico (ELTBOLI et al. 2015).

Acredita-se até então que, tanto pacientes com grandes áreas de enfisema quanto aqueles em progressão das lesões enfisematosas, têm pouca inflamação do tipo TH2 (linfócitos T *helper* 2), não apresentando elevação dos eosinófilos em sangue periférico. Sugere-se que pacientes com perfil enfisematoso têm baixa contagem de eosinófilos periféricos (PAPAIOANNOU et al. 2017). Pacientes com contagem periférica de eosinófilos <300 células/ μ L são propensos a ter quantitativamente mais enfisema na tomografia de tórax em comparação aos pacientes eosinofílicos (GORKA et al. 2016) (PAPAIOANNOU et al. 2017).

A medicina de precisão é a integração de informações clínicas e biológicas com a finalidade de otimizar a relação entre risco e benefício da intervenção medicamentosa. Buscar biomarcadores disponíveis na prática clínica, como a contagem de eosinófilos ou a imagem tomográfica expressa como enfisema ou espessamento parietal brônquico, para os pacientes com DPOC estável, pode orientar não só a terapêutica mais assertiva, prevenção secundária, mas também a prevenção primária, principalmente, de exacerbações (SINGH et al. 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar as características tomográficas de espessamento parietal brônquico e de enfisema em pacientes com DPOC estável e eosinofilia periférica, com dosagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μL .

3.2 ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo são:

- a) Identificar se os pacientes com contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/ μL em sangue periférico possuem maior gravidade na classificação do GOLD;
- b) Identificar se os pacientes com contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/ μL em sangue periférico possuem maior limitação ao fluxo aéreo, avaliada pelo VEF1 (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo) pós broncodilatador;
- c) Avaliar exacerbações moderadas a graves no último ano em relação a data da coleta de dados nos pacientes com contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/ μL em sangue periférico;
- d) Comparar as características tomográficas de espessamento brônquico e de enfisema entre pacientes com eosinófilos periféricos ≥ 300 células/ μL e pacientes com eosinófilos periféricos < 300 células/ μL .

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, retrospectivo, do tipo transversal.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos: indivíduos atendidos no ambulatório de pneumologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) com diagnóstico de DPOC, segundo os critérios do GOLD; indivíduos maiores de 18 anos de idade; pacientes estáveis clinicamente; pacientes com dosagem de eosinófilos em sangue periférico, avaliada pelo último hemograma realizado antes da coleta de dados; e pacientes com tomografia de tórax mais recente realizada no CHC-UFPR até a data da coleta de dados.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo:

- a) Pacientes com prontuários incompletos ou inconclusivos;
- b) Indivíduos atendidos no ambulatório de pneumologia do CHC-UFPR sem diagnóstico de DPOC, segundo os critérios do GOLD, ou que não possuíam dosagem de eosinófilos no sangue periférico ou tomografia de tórax;
- c) Paciente com DPOC e deficiência de alfa-1-antitripsina concomitante;
- d) Pacientes com Sobreposição de Asma e DPOC (ACO) – excluídos pacientes com história prévia ou atual compatível com asma, pacientes com prova broncodilatadora compatível com o diagnóstico de asma.
- e) Pacientes em vigência de exacerbação da DPOC.

4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo consistiu em pacientes com DPOC, segundo os critérios do documento GOLD (2019), estáveis clinicamente, sem histórico de exacerbações nas últimas 4 semanas que antecederam a coleta de dados, com hemograma e tomografia de tórax realizados durante período de avaliação ambulatorial, e em

acompanhamento regular no ambulatório de DPOC, no Serviço de Pneumologia do CHC-UFPR.

4.5 MÉTODOS

As informações foram obtidas através de tabelas de dados, as quais foram elaboradas para contemplar todas as variáveis necessárias para a avaliação dos aspectos clínicos, funcionais e tomográficos dos pacientes selecionados.

A obtenção dos dados foi retrospectiva e incluiu as informações dos pacientes com DPOC, segundo os critérios diagnósticos do GOLD, atendidos no ambulatório de pneumologia do Hospital de Clínicas da UFPR no período de 01/08/2018 a 31/07/2019. A amostra foi selecionada por conveniência, razão pela qual não foram realizados cálculos amostrais.

Foram coletados dados referentes às características demográficas dos participantes, tais como sexo, idade e raça, sendo extraídos do prontuário de cada paciente.

As seguintes características clínicas foram avaliadas: classificação do GOLD; tempo de diagnóstico; comorbidades concomitantes (hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, cardiopatia, neoplasia pulmonar, fibrose pulmonar); histórico de tabagismo; tratamento farmacológico e não farmacológico empregados no momento da coleta de dados; classificação da dispneia segundo a escala de dispneia modificada (*modified Medical Research Council*); histórico de exacerbações moderadas e graves no último ano, considerando a data de coleta de dados (considerou-se moderada a exacerbação que necessitou ser tratada com broncodilatadores de curta ação, antibióticos e/ou glicocorticoides sistêmicos, e grave a exacerbação que necessitou de tratamento em ambiente hospitalar); saturação periférica de oxigênio e índice de massa corporal. Todos os dados coletados são referentes à última consulta do paciente, tendo em vista a data de realização da coleta de dados deste estudo.

Foram também avaliados os seguintes parâmetros funcionais da espirometria mais recente realizada pelo paciente (considerando a data da coleta de dados): valores absolutos e percentuais de VEF1 (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo), CVF (Capacidade Vital Forçada), relação VEF1/CVF, tanto pré-broncodilatador quanto pós-broncodilatador. A espirometria com prova broncodilatadora foi realizada pelos critérios ATS/ERS (*American Thoracic Society / European Respiratory Society*, 2005) (MILLER et

al. 2005), com valores previstos por Pereira (2008) (DE CASTRO PEREIRA et al. 2007), no equipamento Collins (Gold Standard Modular Pulmonary Function Testing System).

Em relação às características laboratoriais, foram considerados os valores percentual e absoluto dos eosinófilos em sangue periférico por meio da avaliação do último hemograma coletado pelo paciente, selecionado segundo data de coleta mais próxima à data da realização da tomografia de tórax avaliada neste estudo. Os pacientes foram separados em dois grupos, conforme a dosagem de eosinófilos em sangue periférico, sendo um grupo de pacientes com fenótipo eosinofílico, cuja contagem de eosinófilos era de ≥ 300 células μ/L , e outro grupo de pacientes com número de eosinófilos < 300 células μ/L .

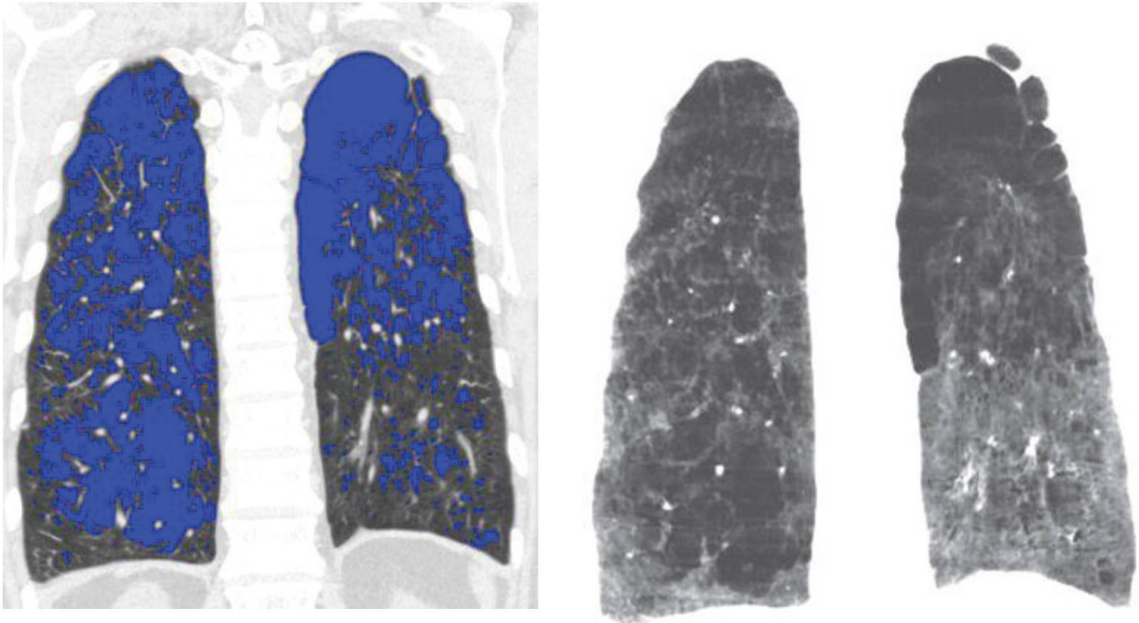
A tomografia de tórax mais recente do paciente, e disponível no banco de dados do Serviço de Radiologia do CHC-UFPR, foi avaliada segundo os parâmetros de dosagem quantitativa de espessamento brônquico e de enfisema. Os dados tomográficos foram extraídos dos exames de tomografia de tórax de alta resolução provenientes dos arquivos do Serviço de Radiologia do CHC-UFPR, cujas imagens foram arquivadas no PACS (*Picture Archiving and Communication System*) do mesmo serviço, e posteriormente, processadas na clínica DAPI (Diagnóstico Avançado por Imagem).

Foram utilizadas imagens de tomografia computadorizada do tórax obtidas em um aparelho de 64 canais (*Aquilion®*, *Toshiba Medical Systems*, Japão). As sequências foram obtidas em inspiração máxima, utilizando 120 kVp e mAs, com exposição automática determinada pelo aparelho para todos os participantes, visando melhor padronização das imagens. As imagens foram, posteriormente, reconstruídas através da utilização de filtros de convolução para partes moles (FC13) com voxels isotrópicos de 1mm. Os exames também foram avaliados quanto à presença de artefatos de movimento e à inclusão de todas as porções pulmonares, bem como às medidas subjetivas de adequação de inspiração e expiração.

As imagens tomográficas foram processadas quantitativamente através do software *Thoracic VCAR®* em estação de trabalho AW SERVER® (*General Electric Medical Systems*, Estados Unidos da América), que permitiu segmentações pulmonares automatizadas e mensuração de espessura de paredes brônquicas.

FIGURA 1 – QUANTIFICAÇÃO DE ENFISEMA.

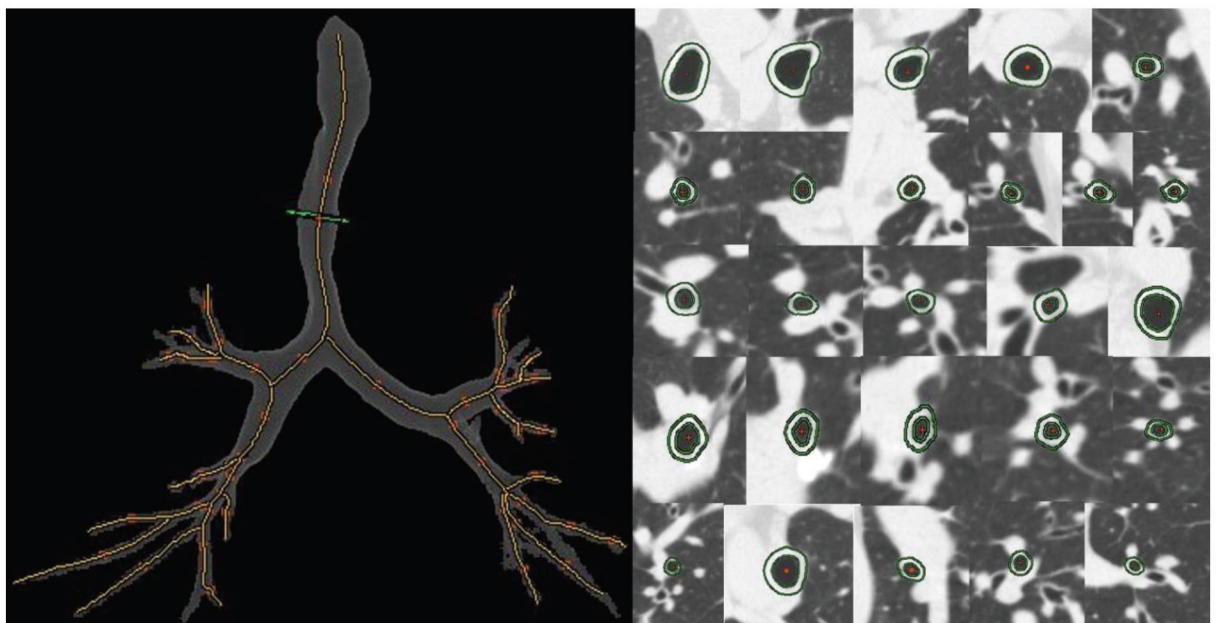
- A) Imagens no plano coronal mostrando áreas em azul referentes às regiões com menos de -950 UH (enfisema) de um dos pacientes



- B) Imagens no mesmo plano de corte com reconstrução em projeção de intensidade mínima (MinIP) mostrando as extensas regiões de enfisema com baixa atenuação.

FONTE: A autora (2020).

FIGURA 2 – SEGMENTAÇÃO BRÔNQUICA E MEDIDA DO ESPESAMENTO PARIETAL BRÔNQUICO DAS VIAS AÉREAS.



- A) Reformatação 3D da via aérea com linha na região central dos segmentos brônquicos analisados, de um dos pacientes incluído no estudo. B) Exemplo de plano de aferição transversal para cada um dos 27 segmentos (traqueia e brônquios de primeira, segunda e terceira geração).

FONTE: A autora (2020)

Após a segmentação pulmonar automatizada pelo software, a quantificação de enfisema foi realizada através de faixas de atenuação em Unidades Hounsfield (UH), calculando a porcentagem de áreas com atenuação inferior a um valor pré-determinado em relação ao volume pulmonar total. Assim como em diversos trabalhos, o valor selecionado neste estudo foi o de -950 UH, sendo que atenuações inferiores a este valor foram consideradas como regiões de enfisema. Foram também calculados os volumes e as porcentagens de enfisema em relação aos volumes de cada pulmão e ao volume pulmonar total. Exames com erro de segmentação pulmonar ou de quantificação foram excluídos da amostra através do julgamento decisório de um radiologista com 5 anos de experiência na área de radiologia torácica.

A análise das vias aéreas foi realizada através de segmentação semi-automatizada. Uma reconstrução automatizada com retificação da via aérea foi realizada através do software, após a seleção do brônquio desejado para análise, permitindo a mensuração da espessura parietal. Foram selecionadas mensurações da traqueia, brônquios fontes, brônquios lobares superiores, brônquios lobar inferior esquerdo e lobar inferior direito ou intermediário e brônquios segmentares (três segmentos do lobo superior direito, dois segmentos do lobo médio, quatro segmentos do lobo superior esquerdo, cinco segmentos do lobo inferior direito e quatro segmentos do lobo inferior esquerdo). Os locais de mensuração consistiram no terço médio de cada um dos segmentos brônquicos citados ou no local onde se obteve a melhor representatividade da espessura parietal média após a segmentação automática pelo software, determinados por um radiologista com cinco anos de experiência em radiologia torácica. Foram escaneados os brônquios até a terceira geração em 110 pacientes, porém em 9 pacientes não foi possível proceder à quantificação devido a um erro de segmentação pulmonar e em 3 pacientes não foi possível obter a medida de todos os brônquios segmentares, devido a artefatos da imagem que impediram a aferição.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CHC-UFPR, sob o parecer de número 01372618.0.0000.0096.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos no estudo foram descritos através de médias, desvios padrões, valores mínimos e máximos (variáveis quantitativas), ou através de frequências e percentuais (variáveis categóricas). Em relação às variáveis categóricas, tanto o teste

exato de Fisher quanto o teste Qui-quadrado foram utilizados para comparar os grupos definidos pelo número de eosinófilos (<300 ou ≥ 300). Em relação às variáveis quantitativas, a comparação foi feita por meio do teste t de Student para amostras independentes ou por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Já a condição de normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA PELO GOLD

A DPOC é caracterizada pela limitação não reversível ao fluxo aéreo. O documento GOLD é revisado e publicado anualmente por especialistas em pneumologia, com fundamento nos principais estudos publicados acerca da doença, para orientar a prática clínica. O diagnóstico da DPOC é composto por um tripé, segundo o GOLD. O primeiro pilar é o dos sintomas respiratórios, principalmente de tosse e dispneia, que geralmente possuem caráter progressivo. O segundo pilar é o da exposição a partículas ou gases nocivos, sendo o principal agente o tabagismo. O terceiro pilar é a limitação fixa ao fluxo de ar, expressa na espirometria como uma relação VEF1/CVF menor do que 0,7 na avaliação pós-broncodilatador (GOLD, 2019).

O documento GOLD ainda propõe a classificação de gravidade dos pacientes em categorias, definidas de acordo com o grau de obstrução ao fluxo aéreo, avaliada pelo VEF1 pós-broncodilatador, número de exacerbações no ano anterior e intensidade da dispneia. Os grupos A e B contemplam os pacientes que tiveram nenhuma ou uma exacerbação prévia, sem internação hospitalar. Já os grupos C e D traduzem os pacientes que tiveram duas ou mais exacerbações, ou uma exacerbação com necessidade de admissão hospitalar, no ano anterior. A intensidade da dispneia, medida pela escala de dispneia mMRC (*Medical Research Council* modificada), define os pacientes com poucos sintomas, mMRC 0 ou 1, nos grupos A e C; ou, com mMRC maior ou igual a 2, nos grupos B e D. O grau de limitação ao fluxo aéreo é definido pela porcentagem do predito do valor do VEF1 pós-broncodilatador, dividido em grau 1 (VEF1 maior ou igual a 80% do VEF1 predito), grau 2 (VEF1 de 50 a 79% do predito), grau 3 (VEF1 de 30 a 49% do predito) e grau 4 (VEF1 menor do que 30% do predito) (GOLD, 2019).

Esta ferramenta de avaliação dos pacientes, dividida em grau de obstrução ao fluxo aéreo e grupos ABCD que contemplam os sintomas e o histórico de exacerbação, foi introduzida na revisão de 2011 e demonstra a importância do número

de exacerbações da doença para a morbimortalidade dos pacientes e, também, como preditor de novos eventos.

5.2 A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E O FENÓTIPO EOSINOFÍLICO

A complexidade e heterogeneidade são características marcantes da fisiopatologia (endotipos) da DPOC, o que se reflete na sua variabilidade de apresentação clínica, a qual possui fenótipos diferentes. O fenótipo é caracterizado pela combinação de fatores que são comuns a uma parcela de pacientes com DPOC, tais como sintomas, exacerbações, resposta ao tratamento, prognóstico e mortalidade (HAN et al., 2010).

A DPOC está associada a um processo inflamatório crônico que resulta no comprometimento das vias aéreas e do parênquima pulmonar, com importantes repercussões sistêmicas. Esse processo inflamatório, em uma parcela dos pacientes com DPOC, é marcado pela presença de eosinófilos nas vias aéreas (SIVA et al., 2007).

Pacientes com fenótipo eosinofílico, cuja caracterização é dada pela inflamação eosinofílica da via aérea observada através da eosinofilia no escarro, possuem características em comum, tais como, maior número de exacerbações graves, maior morbimortalidade e boa resposta ao uso de corticoide (SIVA et al., 2007; CHENG, 2018).

Essas características também foram observadas em relação à contagem sérica de eosinófilos. Os pacientes com contagem de eosinófilos no sangue maior ou igual a 300 células/ μ L se beneficiaram com o tratamento com CI, demonstrando uma redução da taxa anual de exacerbações da doença. No entanto, o mecanismo envolvido nessa vinculação ainda não está bem esclarecido (GOLD, 2019).

5.3 O PAPEL DOS EOSINÓFILOS NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Os eosinófilos são leucócitos com núcleo bilobulado e citoplasma com grânulos acidófilos produzidos na medula óssea por meio de células mieloides progenitoras CD34+. Geralmente, a quantidade de eosinófilos no sangue periférico

varia de 1 a 4% da contagem total de leucócitos do sangue. Quando estimulados por alguns fatores como, por exemplo, interleucina (IL)-3, o Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos (CSF-GM) e a IL-5, os eosinófilos se tornam uma célula hiper-reativa que realiza a degranulação, a quimiotaxia e a produção de interleucinas pró-inflamatórias, podendo acarretar dano e disfunção tecidual.

Na via aérea, o eosinófilo pode atuar como uma célula apresentadora de antígeno, capaz de romper a barreira do epitélio pulmonar e de causar a lise das células do epitélio alveolar, acarretando, por conseguinte, uma resposta inflamatória intensa (CAMP et al., 2018).

O papel dos eosinófilos na fisiopatologia da DPOC ainda não está elucidado. Aproximadamente 40% a 45% dos pacientes com DPOC têm uma inflamação eosinofílica da via aérea (TUNÇAY et al., 2017). Assim sendo, medidas de eosinófilos no escarro foram realizadas para categorizar o grau de inflamação eosinofílica encontrada nestes pacientes. Observou-se que os pacientes que apresentam escarro eosinofílico possuem uma boa resposta ao tratamento com corticoide, tanto inalatório, quanto sistêmico, e são prejudicados quando o corticoide é suspenso, evoluindo com aumento da taxa de exacerbações moderadas a graves (SIVA et al., 2007; CHENG, 2018).

Embora a indução de escarro seja um procedimento seguro e reprodutível, é necessário possuir habilidade técnica e experiência na preparação e na contagem dos eosinófilos (CAMP et al., 2018), motivo pelo qual a pesquisa de eosinófilos no escarro é atualmente uma ferramenta pouco disponível para o uso na prática clínica, sendo encontrada de maneira limitada em apenas poucos centros, no Brasil e no mundo.

5.4 CONTAGEM DE EOSINÓFILOS NO SANGUE PERIFÉRICO

Sabe-se que a eosinofilia no escarro é um preditor de resposta aos CI (GOLD, 2018). Geralmente, é necessário recorrer ao escarro induzido para a obtenção deste dado, tendo em vista que é um método direto e confiável de avaliar a inflamação da via aérea; porém, é difícil de ser realizado e há pouca disponibilidade (BRIGHTLING et al., 2006).

A contagem de eosinófilos séricos é uma alternativa de fácil acesso para substituir a eosinofilia no escarro, e assim prever a resposta ao corticoide e à contagem de eosinófilos séricos (BAFADHEL et al. 2015; BARNES et al., 2016).

Negewo et al. (2016), por meio de um estudo transversal que reuniu 141 pacientes com DPOC estável, analisaram os pacientes com inflamação eosinofílica de via aérea através da eosinofilia no escarro e compararam não somente suas características demográficas e clínicas, como também a correlação com a contagem sérica de eosinófilos. Os resultados do estudo demonstraram que o valor sérico dos eosinófilos se relaciona com o do escarro, com boa acurácia.

Este achado permite a utilização da contagem de eosinófilos do sangue periférico como um biomarcador diagnóstico importante em pacientes com DPOC eosinofílica. Além disso, este estudo avaliou a estabilidade da medida de eosinófilos séricos com duas aferições em um intervalo de 28 dias, indicando que é possível obter informações sobre o perfil inflamatório da via aérea de pacientes com DPOC estável através de apenas uma coleta de hemograma.

O ponto de corte que estabelece o valor da eosinofilia sérica, o qual se correlaciona com os pacientes de fenótipo eosinofílico, ainda está sendo estudado. Uma análise *post-hoc* do estudo WISDOW (MAGNUSSEN et al., 2014) analisou diferentes valores para a eosinofilia sérica e considerou que há efeitos deletérios em pacientes com contagem de eosinófilos no sangue maior ou igual a 4% ou maior ou igual a 300 células/ μL , com aumento do número de exacerbações moderadas a graves quando o CI é suspenso (WATZ et al., 2016).

Sugere-se, então, que uma dosagem sérica maior ou igual a 300 células/ μL de eosinófilos pode identificar os pacientes que se beneficiariam do uso de CI, fundamentando desta forma o seu tratamento (GOLD, 2019).

5.5 O USO DE CORTICOIDE INALATÓRIO NO MANEJO DA DPOC ESTÁVEL

Sabe-se que vários ensaios clínicos, controlados e randomizados, evidenciaram a eficácia do uso de CI combinado ao LABA, em comparação ao placebo, não somente na redução das exacerbações, como também na melhora da

função pulmonar e da qualidade de vida dos pacientes com DPOC (GOLD, 2019; IZQUIERDO; COSIO, 2018).

Ao comparar o uso de CI e LABA ao uso de LABA isolado, também se observou uma diminuição da taxa anual de exacerbações moderadas graves, bem como melhora na função pulmonar, na qualidade de vida e na diminuição de mortalidade (GOLD, 2019; IZQUIERDO; COSIO, 2018).

Gershon et al. (2018) conduziram um estudo de coorte longitudinal que incluiu pacientes com DPOC, separados em dois grupos: um utilizou CI e LABA e o outro utilizou LABA isoladamente. Variáveis, tais como mortalidade (o uso da terapia combinada levou a uma redução modesta da mortalidade) e hospitalizações (a utilização de terapia dupla diminuiu o risco de hospitalizações), foram avaliadas.

Outro estudo, o qual avaliou a eficácia, em pacientes com DPOC moderada a grave, da combinação de budesonida e formoterol em um único dispositivo inalatório, verificou que os pacientes que utilizaram terapia contendo CI, quando comparados aos que utilizaram somente o formoterol, apresentaram uma melhora da função pulmonar (ganho de 92 a 141 ml no VEF1), além de melhora da qualidade de vida e de diminuição da taxa de exacerbação, sem ter aumento do risco de pneumonia (RENNARD et al., 2009).

Em um estudo italiano longitudinal do tipo coorte, cujo desfecho primário foi avaliar a redução de mortalidade em pacientes com DPOC e a utilização de CI associado ao LABA, observou-se que o grupo submetido à terapia combinada teve menor mortalidade em relação ao grupo que usou apenas LABA. Os pacientes que mais se beneficiaram do uso do CI foram aqueles que possuíam história pregressa de exacerbações (MARTINO et al., 2015).

5.6 SEGURANÇA DO USO DE CORTICÓIDE INALATÓRIO NO MANEJO DA DPOC ESTÁVEL

5.6.1. Pneumonia

A maior parte dos dados sobre pneumonia como evento adverso do uso de CI provém de estudos clínicos que relataram um aumento da incidência de pneumonia dentre os pacientes tratados com fluticasona (PRICE et al., 2012). No estudo TORCH

(CALVERLEY et al., 2006), a pneumonia foi relatada em 19,6% dos pacientes estudados, sendo 18,3% nos pacientes que receberam fluticasona, 13,3% nos que receberam salmeterol e 12,3% nos que receberam o placebo. Os fatores de risco para pneumonia em pacientes tratados com CI incluíram: a idade acima de 55 anos, o tabagismo ativo, o VEF1 < 50% do previsto, as exacerbações prévias da DPOC, a dispneia intensa e o índice de massa corporal (IMC) <25 kg/m² (CALVERLEY et al., 2007; GOLD, 2018). O risco relativo de pneumonia com o uso de CI na DPOC varia de 1,3 a 1,8, aparentando ser dose-dependente (PRICE et al., 2012).

Aparentemente, a dose de CI utilizada está diretamente ligada à proporção de eventos adversos. Em uma análise retrospectiva com 23.013 pacientes com DPOC, o grupo que utilizou fluticasona em doses acima de 700 mcg/dia, ou equivalente, apresentou mais chance de evoluir com pneumonia, em comparação ao grupo que usou doses menores de CI (IZQUIERDO; COSIO, 2018).

Além disso, sabe-se que os pacientes que possuem contagem periférica de eosinófilos com percentual menor do que 2, têm um risco aumentado de desenvolver pneumonia (SEGAL; MARTINEZ, 2018), sugerindo que a contagem de eosinófilos séricos pode determinar, adicionalmente, os pacientes que teriam mais eventos adversos com o uso do CI (GOLD, 2019).

5.6.2. Eventos adversos sistêmicos

O uso contínuo e prolongado do CI pode acarretar eventos adversos sistêmicos, principalmente quando é utilizado em altas doses. Eventos como a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, osteoporose e a diabetes, são dose-dependentes e estão relacionados à absorção sistêmica do CI (IZQUIERDO; COSIO, 2018).

5.7 RELAÇÃO ENTRE CONTAGEM DE EOSINÓFILOS NO SANGUE E CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS

A tomografia de tórax não é solicitada rotineiramente nos pacientes com DPOC, sendo, porém, necessária para a investigação de comorbidades associadas, tais como bronquiectasias e neoplasia de pulmão. É também necessária para a

avaliação estrutural dos pacientes que podem ser candidatos para o tratamento cirúrgico do enfisema ou para o transplante pulmonar (GOLD, 2019). Tendo isto em vista, a tomografia é um instrumento que oferece um estudo anatômico das vias aéreas e do parênquima pulmonar, possibilitando não somente a observação de mudanças estruturais e de sua extensão, como também possibilita inferir a gravidade da DPOC, exercendo desta forma a função de biomarcador prognóstico.

Os critérios diagnósticos da DPOC são constantemente discutidos. Há uma proposta recente de incluir os achados tomográficos como um dos fatores de avaliação para diagnóstico da doença. Nesta proposta, há a indicação de levar em consideração os sintomas, a exposição, os achados espirométricos e também a análise tomográfica, visto que o critério espirométrico isolado é insuficiente para caracterizar a DPOC. Com base nessa tétrade, 8 categorias principais de doentes são descritos, sendo o enfisema o principal achado tomográfico de relevância (LOWE et. al, 2019).

Poucos estudos compararam os achados tomográficos à contagem sérica de eosinófilos nos pacientes com DPOC. Até o momento, não há uma descrição, na literatura, das características tomográficas dos pacientes com DPOC e fenótipo eosinofílico. Portanto, a descrição de um perfil tomográfico desses pacientes pode ser uma ferramenta útil para identificá-los.

Em um estudo transversal com 98 indivíduos com DPOC, Papaioannou et. al. (2017) avaliaram a correlação entre a contagem de eosinófilos em sangue periférico e o fenótipo tomográfico enfisematoso da DPOC, observando que pacientes com enfisema significativo (considerado maior que 15% em tomografia de tórax) apresentaram menor contagem sérica de eosinófilos quando comparados com pacientes sem enfisema. Mesmo nos pacientes exacerbadores com enfisema significativo, não foi demonstrada eosinofilia periférica. Sugere-se que os eosinófilos não sejam um biomarcador relevante para prever exacerbações e resposta à terapia com CI nos pacientes com perfil tomográfico enfisematoso.

Em outro estudo, no qual foram incluídos 33 pacientes com DPOC, foram avaliadas a porcentagem de enfisema por tomografia quantitativa, bem como a espessura de parede brônquica por fibrobroncoscopia com ultrassonografia (EBUS-endobronchial ultrasound) e a dosagem de marcadores inflamatórios da via aérea. Observou-se que não houve relação entre a inflamação eosinofílica de via aérea e o

enfisema e espessamento brônquico mensurados pelos métodos de imagem escolhidos (GORKA et. al. 2016).

6 RESULTADOS

De 386 pacientes atendidos no ambulatório de DPOC, no período avaliado, 110 pacientes preencheram todos os critérios de inclusão, sendo: 82 (74,5%) com número de eosinófilos em sangue periférico <300 células/ μL e 28 (25,5%) com número de eosinófilos ≥ 300 células/ μL .

Na tabela abaixo, as estatísticas descritivas do número de eosinófilos e a porcentagem de eosinófilos são apresentadas considerando todos os 110 casos.

TABELA 1. MÉDIA DOS EOSINÓFILOS EM VALOR ABSOLUTO E PERCENTUAL, CONSIDERANDO TODOS OS CASOS.

Variável	n	Média \pm desvio padrão (mínimo – máximo)
EOSINÓFILOS (N ^o / μL)	110	227,4 \pm 167,2 (0 - 890)
EOSINÓFILOS (%)	110	2,8 \pm 2,1 (0 - 13,3)

FONTE: A autora (2020).

Em relação às características demográficas, clínicas e funcionais dos pacientes, houve semelhança entre os dois grupos, demonstrando que as duas amostras foram homogêneas. Observa-se que a média de idade dos pacientes estudados era de 67,4 anos, há uma predominância do sexo feminino (56,4%), majoritariamente caucasianos. Percebe-se que, por ser um ambulatório de referência no Estado do Paraná no tratamento da DPOC, de atenção terciária, os pacientes possuíam maior gravidade, eram mais exacerbadores, 46 (41,9%) foram classificados como exacerbadores conforme a classificação C e D do GOLD. Poucos pacientes eram tabagistas ativos, um total de 23 (20,9%), o que pode estar relacionado há um grande esforço dos profissionais em incentivar a cessação do tabagismo, como principal pilar do tratamento. A carga tabágica média dos pacientes foi de 53 anos-maço. Houve, ainda, uma diferença entre o tempo de cessação do tabagismo, o qual foi significativamente menor no grupo de pacientes com eosinofilia periférica em comparação ao grupo sem eosinofilia (5,7 vs 11,5 anos). Não encontramos justificativa fisiopatológica para tal fenômeno, até o momento.

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DE BASE DOS PACIENTES.

Variável	n válido	Classif	Geral (n=110)	Eosinófilos		p*
				< 300 (n=82)	≥ 300 (n=28)	
Idade (anos)	110		67,4 ± 9 (38 - 87)	66,8 ± 8 (38 - 87)	69,3 ± 11,6 (42 - 87)	0,294
Sexo	110	Fem	62 (56,4%)	47 (57,3%)	15 (53,6%)	0,826
		Masc	48 (43,6%)	35 (42,7%)	13 (46,4%)	
Raça	110	B	97 (88,2%)	74 (90,2%)	23 (82,1%)	-
		N	3 (2,7%)	2 (2,4%)	1 (3,6%)	
		P	10 (9,1%)	6 (7,3%)	4 (14,3%)	
Classificação GOLD (Grupos)	110	A	25 (22,7%)	18 (22%)	7 (25%)	0,514
		B	39 (35,5%)	28 (34,2%)	11 (39,3%)	
		C	6 (5,5%)	6 (7,3%)	0 (0%)	
		D	40 (36,4%)	30 (36,6%)	10 (35,7%)	
Classificação GOLD (Grau)	110	1	8 (7,3%)	6 (7,3%)	2 (7,1%)	0,999
		2	42 (38,2%)	31 (37,8%)	11 (39,3%)	
		3	36 (32,7%)	27 (32,9%)	9 (32,1%)	
		4	24 (21,8%)	18 (22%)	6 (21,4%)	
Tabagista ativo	110	Não	87 (79,1%)	65 (79,3%)	22 (78,6%)	1
		Sim	23 (20,9%)	17 (20,7%)	6 (21,4%)	
Carga tabágica (anos-maço)	110		53 ± 31,2 (0 - 155)	50,5 ± 27,6 (1 - 150)	60,2 ± 39,8 (0 - 155)	0,291
Tempo de cessação (anos)**	86		10,1 ± 8 (0,5 - 31)	11,5 ± 8,5 (1 - 31)	5,7 ± 4,3 (0,5 - 14)	0,004

*Teste t de Student para amostras independentes; teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado, p<0,05

** Restrito a casos de não tabagistas ativos

FONTE: A autora (2020).

TABELA 3. DESCRIÇÃO DAS COMORBIDADES DOS PACIENTES ESTUDADOS.

Variável	n válido	Classif	Geral (n=110)	Eosinófilos		p*
				< 300 (n=82)	≥ 300 (n=28)	
Osteoporose	110	Não	96 (87,3%)	74 (90,2%)	22 (78,6%)	0,185
		Sim	14 (12,7%)	8 (9,8%)	6 (21,4%)	
HAS	110	Não	35 (31,8%)	25 (30,5%)	10 (35,7%)	0,643
		Sim	75 (68,2%)	57 (69,5%)	18 (64,3%)	
Cardiopatia	110	Não	55 (50%)	44 (53,7%)	11 (39,3%)	0,274
		Sim	55 (50%)	38 (46,3%)	17 (60,7%)	
Depressão	110	Não	95 (86,4%)	71 (86,6%)	24 (85,7%)	1
		Sim	15 (13,6%)	11 (13,4%)	4 (14,3%)	
Anemia	110	Não	102 (92,7%)	77 (93,9%)	25 (89,3%)	0,417
		Sim	8 (7,3%)	5 (6,1%)	3 (10,7%)	
Neoplasia de pulmão	110	Não	109 (99,1%)	81 (98,8%)	28 (100%)	1
		Sim	1 (0,9%)	1 (1,2%)	0 (0%)	

Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo) ou por frequência (percentual).

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney; teste exato de Fisher, p<0,05.

FONTE: A autora (2020).

TABELA 4. TERAPIA MEDICAMENTOSA EM USO NO MOMENTO DA AVALIAÇÃO.

Variável	n válido	Classif	Geral (n=110)	Eosinófilos		p*
				< 300 (n=82)	≥ 300 (n=28)	
CI em baixa dose < 800 mcg de Budesonida	110	Não Sim	88 (80%) 22 (20%)	65 (79,3%) 17 (20,7%)	23 (82,1%) 5 (17,9%)	1
CI em alta dose ≥ 800 mcg de Budesonida	110	Não Sim	61 (55,5%) 49 (44,5%)	47 (57,3%) 35 (42,7%)	14 (50%) 14 (50%)	0,517
LABA	110	Não Sim	16 (14,5%) 94 (85,5%)	12 (14,6%) 70 (85,4%)	4 (14,3%) 24 (85,7%)	1
LAMA	110	Não Sim	63 (57,3%) 47 (42,7%)	48 (58,5%) 34 (41,5%)	15 (53,6%) 13 (46,4%)	0,664
AZITROMICINA	110	Não Sim	100 (90,9%) 10 (9,1%)	77 (93,9%) 5 (6,1%)	23 (82,1%) 5 (17,9%)	0,119
Corticoide sistêmico	110	Não Sim	104 (94,5%) 6 (5,5%)	77 (93,9%) 5 (6,1%)	27 (96,4%) 1 (3,6%)	1
Oxigenoterapia	110	Não Sim	88 (80%) 22 (20%)	69 (84,2%) 13 (15,9%)	19 (67,9%) 9 (32,1%)	0,098

Resultados descritos por frequência (percentual)

*Teste exato de Fisher, $p < 0,05$

CI: Corticoide inalatório; LABA: Beta-2-agonista de longa duração; LAMA: Anticolinérgico de longa duração

TABELA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES.

Variável	n válido	Classif	Geral (n=110)	Eosinófilos		p*
				< 300 (n=82)	≥ 300 (n=28)	
Nº Exacerbações moderadas ** (sem internamento)	110		0,5 ± 0,9 (0 - 5)	0,5 ± 0,9 (0 - 5)	0,4 ± 0,9 (0 - 4)	0,621
		0	75 (68,2%)	55 (67,1%)	20 (71,4%)	
		1	24 (21,8%)	17 (20,7%)	7 (25%)	
		2	7 (6,4%)	7 (8,5%)	0 (0%)	
		3	2 (1,8%)	2 (2,4%)	0 (0%)	
		4	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (3,6%)	
		5	1 (0,9%)	1 (1,2%)	0 (0%)	-
Nº Exacerbações graves ** (com internamento)	110		0,3 ± 0,6 (0 - 3)	0,4 ± 0,7 (0 - 3)	0,4 ± 0,7 (0 - 3)	0,835
		0	81 (73,6%)	61 (74,4%)	20 (71,4%)	
		1	24 (21,8%)	17 (20,7%)	7 (25%)	
		2	4 (3,6%)	4 (4,9%)	0 (0%)	
		3	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (3,6%)	-
mMRC	110	0	8 (7,2%)	6 (7,3%)	2 (7,1%)	
		1	33 (30%)	29 (35,4%)	4 (14,3%)	
		2	30 (27,2%)	21 (25,6%)	9 (32,1%)	
		3	27 (24,5%)	18 (22%)	9 (32,1%)	
		4	12 (10,9%)	8 (9,8%)	4 (14,3%)	0,320
IMC (kg/m ²)	110		25,8 ± 5,9 (12,3 - 48)	26,1 ± 5,6 (15,2 - 38,7)	25,1 ± 6,5 (12,3 - 48)	0,422
SpO ₂ (%)	110		92,1 ± 4,5 (77 - 98)	92,1 ± 4,6 (77 - 98)	92 ± 4,5 (80 - 98)	0,910

Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo) ou por frequência (percentual)

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste de não-paramétrico de Whitney; teste Qui-quadrado, $p < 0,05$

** Exacerbações no último ano, em relação à data da coleta de dados.

mMRC: Escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; IMC: Índice de Massa Corpórea; SpO₂: saturação periférica de oxigênio.

FONTE: A autora (2020).

TABELA 6. CARACTERÍSTICAS ESPIROMÉTRICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS.

Variável	n válido*	Geral (n=110)	Eosinófilos		p**
			< 300 (n=82)	≥ 300 (n=28)	
VEF1 pré-broncodilatador (L)	110	1,1 ± 0,6 (0,3 - 2,8)	1,1 ± 0,6 (0,3 - 2,7)	1,1 ± 0,6 (0,3 - 2,8)	0,611
VEF1 pré-broncodilatador (% do previsto)	110	45,5 ± 19,9 (16 - 109)	45,8 ± 19,7 (16 - 94)	44,6 ± 20,7 (16 - 109)	0,690
VEF1 pós-broncodilatador (L)	108	1,2 ± 0,6 (0,4 - 2,9)	1,2 ± 0,6 (0,4 - 2,7)	1,2 ± 0,6 (0,5 - 2,9)	0,871
VEF1 pós-broncodilatador (% do previsto)	108	49,8 ± 20,6 (18 - 112)	50,3 ± 20,6 (18 - 100)	48,6 ± 21 (20 - 112)	0,636
VEF1/CVF pré-broncodilatador	109	0,5 ± 0,1 (0,2 - 0,8)	0,5 ± 0,1 (0,2 - 0,8)	0,5 ± 0,1 (0,2 - 0,7)	0,817
VEF1/CVF pré-broncodilatador (% do previsto)	108	60,2 ± 17 (25 - 98)	60 ± 16,6 (25 - 98)	60,5 ± 18,4 (32 - 92)	0,910
VEF1/CVF pós-broncodilatador	107	0,5 ± 0,1 (0,2 - 0,7)	0,5 ± 0,1 (0,2 - 0,7)	0,5 ± 0,2 (0,2 - 0,7)	0,873
VEF1/CVF pós-broncodilatador (% do previsto)	107	59,9 ± 17,6 (25 - 96)	59,8 ± 16,8 (25 - 94,9)	60,4 ± 20,2 (25 - 96)	0,957
CVF pré-broncodilatador (L)	110	2,3 ± 0,9 (0,9 - 4,5)	2,3 ± 0,9 (0,9 - 4,5)	2,3 ± 0,9 (1 - 4,5)	0,725
CVF pré-broncodilatador (% do previsto)	110	74 ± 20,2 (36 - 131)	74,3 ± 20 (36 - 131)	73 ± 20,9 (41 - 129)	0,761
CVF pós-broncodilatador (L)	108	2,6 ± 0,9 (1 - 5,2)	2,6 ± 0,9 (1 - 5,2)	2,5 ± 0,9 (1,2 - 4,7)	0,961
CVF pós-broncodilatador (% do previsto)	108	80,7 ± 21,2 (19 - 137)	80,6 ± 21,7 (19 - 137)	80,9 ± 20,1 (43 - 131)	0,933

Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo)

*De 3 pacientes não foi possível resgatar valores espirométricos pós-broncodilatador de VEF1 e CVF.

**Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

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

FONTE: A autora (2020).

Em relação a limitação ao fluxo aéreo, a relação VEF1/CVF pós-broncodilatador é em média de 0,5 para os dois grupos e o VEF1 pós-broncodilatador médio é de 50,3% para o grupo não eosinofílico e 48,6% para o grupo eosinofílico, o que demonstra que os grupos eram semelhantes. Observou-se que grande parte dos pacientes 64 (58%) tiveram pelo menos uma exacerbação (moderada ou grave) no ano anterior, considerando os grupos, 48 (58%) pacientes no grupo não eosinofílico e 16 (57%) no grupo eosinofílico. Para caracterizar o fenótipo exacerbador o paciente deve ter pelo menos duas exacerbações moderadas ou uma grave no ano anterior. Consideramos exacerbadores 31 (37%) pacientes no grupo não eosinofílico e 9 (32%) no grupo eosinofílico, o que justifica parcialmente a alta frequência do uso de

corticoide inalatório nos dois grupos (63% vs 67%) e se questiona se não há um aumento da prescrição de corticoide inalatório considerando o sintoma dispneia intensa, ou inacessibilidade para adquirir LAMA como terapia dupla, o que deixa apenas a alternativa do uso do CI como associação para o tratamento.

A medida da parede brônquica de 101 pacientes foi obtida, porém, a avaliação de 9 pacientes não foi possível ser realizada devido ao erro de segmentação da via aérea. Em 3 pacientes, houve dificuldade para aferição da espessura de alguns brônquios segmentares, e, portanto, estes dados foram excluídos da análise. A espessura da traqueia foi aferida, bem como dos brônquios fontes e dos brônquios segmentares para os dois pulmões; a seguir, foi realizada a comparação da medida da parede brônquica de cada segmento e, na sequência, a média total da espessura da parede brônquica (considerando os dois pulmões) entre o grupo de pacientes com número de eosinófilos menor que 300 células/ μ L e o grupo com número de eosinófilos maior ou igual a 300 células/ μ L em sangue periférico. Porém, não se observou qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

TABELA 7. COMPARAÇÃO DA VARIÁVEL ESPESSAMENTO BRÔNQUICO EM PACIENTES NÃO EOSINOFÍLICOS E EOSINOFÍLICOS (PULMÃO DIREITO).

Variável (espessura em mm)	n válido*	Geral (n=101)	Eosinófilos		p**
			< 300 (n=76)	≥ 300 (n=25)	
Traqueia	101	3,1 ± 0,5 (2,3 - 4,9)	3,1 ± 0,6 (2,3 - 4,9)	3,0 ± 0,4 (2,3 - 3,8)	0,180
BFD	101	3,0 ± 0,5 (2,2 - 4,3)	3,0 ± 0,5 (2,2 - 4,3)	2,9 ± 0,4 (2,2 - 3,8)	0,451
LSD	101	2,6 ± 0,4 (1,7 - 3,5)	2,7 ± 0,4 (1,7 - 3,4)	2,6 ± 0,4 (2 - 3,5)	0,346
Ant-LSD	101	2,2 ± 0,3 (1,2 - 3,2)	2,2 ± 0,3 (1,2 - 3,2)	2,3 ± 0,4 (1,6 - 3,1)	0,305
Api-LSD	101	2,1 ± 0,4 (1,4 - 3,2)	2,1 ± 0,4 (1,4 - 3,2)	2,2 ± 0,4 (1,5 - 3,2)	0,742
Pos-LSD	101	2,1 ± 0,3 (0,9 - 2,8)	2,1 ± 0,3 (0,9 - 2,8)	2,1 ± 0,3 (1,6 - 2,8)	0,917
LM	100	2,4 ± 0,4 (1,7 - 4,3)	2,5 ± 0,4 (1,7 - 4,3)	2,3 ± 0,3 (1,7 - 2,8)	0,074
M-LM	99	2,1 ± 0,4 (1,4 - 3,2)	2,1 ± 0,4 (1,4 - 3,2)	2,2 ± 0,4 (1,4 - 3,1)	0,244
L-LM	99	2,1 ± 0,4 (1,1 - 3,1)	2,0 ± 0,4 (1,1 - 3,1)	2,1 ± 0,4 (1,3 - 3,1)	0,324
LID/INT	100	2,6 ± 0,4 (1,9 - 4)	2,6 ± 0,5 (1,9 - 4)	2,5 ± 0,4 (1,9 - 3,7)	0,280
Sup-LID	99	2,3 ± 0,4 (1,5 - 3,5)	2,3 ± 0,4 (1,5 - 3,5)	2,3 ± 0,3 (1,9 - 3)	0,838
BA-LID	99	2,2 ± 0,3 (1,3 - 3)	2,2 ± 0,3 (1,3 - 2,8)	2,2 ± 0,3 (1,5 - 3)	0,930
BP-LID	99	2,1 ± 0,3 (1,5 - 2,9)	2,1 ± 0,3 (1,5 - 2,9)	2,1 ± 0,3 (1,7 - 2,7)	0,963
BM-LID	98	2,0 ± 0,3 (1,4 - 2,9)	2,0 ± 0,3 (1,4 - 2,9)	2,0 ± 0,3 (1,5 - 2,7)	0,632
BL-LID	99	2,2 ± 0,3 (1,5 - 3,1)	2,2 ± 0,3 (1,6 - 3,1)	2,2 ± 0,3 (1,5 - 3)	0,489

Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo)

*De 9 pacientes não foi possível realizar a avaliação do espessamento brônquico por erro de segmentação da via aérea.

**Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$. BFD: Brônquio Fonte Direito; LSD: Brônquio para o Lobo Superior Direito; Ant- LSD: Brônquio Anterior do LSD; Api-LSD: Brônquio Apical do LSD; Pos- LSD: Brônquio Posterior do LSD; LM: Brônquio para o Lobo Médio; M-LM: Brônquio Medial do LM; L-LM: Brônquio Lateral do LM; LID/INT: Brônquio para o Lobo Inferior Direito; Sup-LID: Brônquio

Superior do LID; BA-LID: Brônquio Basilar Anterior do LID; BP-LID: Brônquio Basilar Posterior do LID; BM-LID: Brônquio Basilar Medial do LID; BL-LID: Brônquio Basilar Lateral do LID.
 FONTE: A autora (2020).

TABELA 8. COMPARAÇÃO DA VARIÁVEL ESPESSAMENTO BRÔNQUICO ENTRE PACIENTES NÃO EOSINOFÍLICOS E EOSINOFÍLICOS (PULMÃO ESQUERDO).

Variável (espessura em mm)	n válido*	Geral (n=101)	Eosinófilos		p**
			< 300 (n=76)	≥ 300 (n=25)	
BFE	101	3,0 ± 0,5 (2,1 - 4,4)	3,0 ± 0,5 (2,1 - 4,4)	3,0 ± 0,5 (2,2 - 3,8)	0,474
LSE	101	2,9 ± 0,5 (1,8 - 5)	2,9 ± 0,6 (1,8 - 5)	2,7 ± 0,4 (1,8 - 3,7)	0,084
Ant-LSE	100	2,2 ± 0,4 (0,9 - 3,2)	2,3 ± 0,3 (1,6 - 3,1)	2,2 ± 0,4 (0,9 - 3,2)	0,530
Api-Pos-LSE	100	2,2 ± 0,4 (1,4 - 3,2)	2,2 ± 0,3 (1,6 - 3,2)	2,3 ± 0,4 (1,4 - 3,1)	0,393
LGL	101	2,4 ± 0,4 (1,7 - 3,8)	2,5 ± 0,4 (1,7 - 3,8)	2,4 ± 0,4 (1,9 - 3,5)	0,844
S-LGL	99	2,0 ± 0,3 (1,3 - 2,8)	2,0 ± 0,3 (1,3 - 2,8)	2 ± 0,3 (1,5 - 2,7)	0,991
I-LGL	100	2,0 ± 0,3 (1,3 - 2,8)	2,0 ± 0,3 (1,3 - 2,8)	2 ± 0,2 (1,3 - 2,4)	0,386
LIE	100	3,0 ± 0,5 (2 - 4,4)	3,0 ± 0,5 (2 - 4,4)	2,9 ± 0,5 (2 - 3,9)	0,265
Sup-LIE	100	2,3 ± 0,3 (1,4 - 3,1)	2,3 ± 0,3 (1,7 - 3,1)	2,3 ± 0,4 (1,4 - 3,1)	0,999
BAM-LIE	100	2,2 ± 0,3 (1,5 - 3,4)	2,2 ± 0,3 (1,6 - 3)	2,3 ± 0,3 (1,5 - 3,4)	0,413
BP-LIE	100	2,2 ± 0,3 (1,6 - 3,2)	2,2 ± 0,3 (1,7 - 3,2)	2,2 ± 0,3 (1,6 - 3)	0,647
BL-LIE	99	2,3 ± 0,3 (1,6 - 3,7)	2,3 ± 0,4 (1,6 - 3,7)	2,3 ± 0,4 (1,7 - 3)	0,680
Média de espessamento brônquico total pulmão (direito + esquerdo)	101	2,4 ± 0,2 (2 - 2,9)	2,4 ± 0,2 (2 - 2,9)	2,4 ± 0,2 (2,0 - 2,8)	0,802

Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo)

*De 9 pacientes não foi possível realizar a avaliação do espessamento brônquico por erro de segmentação da via aérea.

**Teste t de Student para amostras independentes ou teste Não-paramétrico de Mann-Whitney, p<0,05.

BFE Brônquio Fonte Esquerdo; LSE: Brônquio para Lobo Superior Esquerdo; Ant-LSE: Brônquio Anterior do Lobo Superior Esquerdo; Api-Pos-LSE: Brônquio Ápico-posterior do LSE; LGL: Brônquio para o Lobo da Língua; S-LGL: Brônquio Superior da Língua; I-LGL: Brônquio Inferior da Língua; LIE: Brônquio para o Lobo Inferior Esquerdo; Sup-LIE: Brônquio Superior do LIE; BAM-LIE: Brônquio Basilar Ântero-Medial do LIE; BP-LIE: Brônquio Basilar Posterior do LIE; BL-LIE: Brônquio Basilar Lateral do LIE.

FONTE: A autora (2020).

A análise quantitativa de enfisema foi realizada para os dois grupos. Em dois pacientes não foi possível realizar a aferição devido à distorção arquitetural do parênquima pulmonar, condição que impediu a quantificação. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre o volume de enfisema nos dois grupos estudados, com p>0,05.

TABELA 9. COMPARAÇÃO DA QUANTIDADE DE ENFISEMA EM PACIENTES NÃO EOSINOFÍLICOS E EOSINOFÍLICOS.

Variável	n válido*	Geral (n=108)	Eosinófilos		p**
			< 300 (n=81)	≥ 300 (n=27)	
VOL. P. DIR (L)	108	2,9 ± 0,7 (0,8 - 5,1)	2,9 ± 0,7 (1,7 - 5,1)	2,9 ± 0,8 (0,8 - 4,2)	0,965
VOL. P. ESQ (L)	108	2,5 ± 0,7 (0,8 - 4,6)	2,5 ± 0,6 (1,3 - 4,6)	2,5 ± 0,8 (0,8 - 3,9)	0,920
VOL. T(L)	108	5,4 ± 1,3 (2,2 - 9)	5,4 ± 1,3 (2,5 - 9)	5,4 ± 1,6 (2,2 - 8,1)	0,874

% ENF. DIR	108	26 ± 19 (1 - 94)	26 ± 20 (1 - 94)	23 ± 18 (1 - 58)	0,471
% ENF. ESQ	108	22 ± 18 (0 - 91)	23 ± 19 (1 - 91)	21 ± 17 (0 - 58)	0,587
% ENF. T	108	24 ± 18 (0 - 91)	24 ± 18 (0 - 91)	22 ± 17 (1 - 58)	0,528
VOL. ENF. DIR (L)	108	0,71 ± 0,64 (0,01 - 2,41)	0,82 ± 0,72 (0,01 - 3,51)	0,71 ± 0,64 (0,01 - 2,41)	0,456
VOL. ENF. ESQ (L)	108	0,58 ± 0,6 (0 - 2,29)	0,63 ± 0,63 (0,01 - 3,26)	0,58 ± 0,6 (0 - 2,29)	0,708
VOL. ENF. T (L)	108	1,29 ± 1,22 (0,02 - 4,71)	1,4 ± 1,23 (0,01 - 6,41)	1,29 ± 1,22 (0,02 - 4,71)	0,702

Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo)

*De 2 pacientes não foi possível quantificar enfisema em virtude da distorção arquitetural do parênquima pulmonar.

**Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Whitney, $p < 0,05$

VOL. P. DIR.: Volume Pulmonar Direito; VOL. P. ESQ.: Volume Pulmonar Esquerdo; VOL. T.: Volume Pulmonar Total; % ENF. DIR.: Percentual de Enfisema no Pulmão Direito; %ENF. ESQ.: Percentual de Enfisema no Pulmão Esquerdo; VOL. ENF. T.: Volume de Enfisema Total.

FONTE: A autora (2020).

7 DISCUSSÃO

O interesse pelo eosinófilo como biomarcador da DPOC é crescente, principalmente após a sua implementação no algoritmo de decisão terapêutica no GOLD 2019. A contagem de eosinófilos periféricos se tornou um guia determinante para a introdução e a retirada de CI nos pacientes com DPOC estável, assim como para a orientação do manejo terapêutico dos pacientes exacerbadores. O GOLD 2019 orienta considerar a terapia com CI em caso de eosinófilos periféricos ≥ 300 células/ μL , bem como considerar a utilização de CI nos pacientes que tiveram uma exacerbação e possuem eosinófilos periféricos ≥ 100 células/ μL (GOLD, 2019). Essa orientação foi fundamentada em estudos prévios, como por exemplo, o estudo WISDOM (MAGNUSSEN et. al., 2014), no qual houve a demonstração de que a retirada do CI, em pacientes com contagem de eosinófilos periféricos maior que 300 células/ μL , aumentava o risco de exacerbações (WATZ et al., 2016). Porém, sabe-se que outros estudos, como o KRONOS (FERGUSON et. al., 2018), que utilizaram como ponte de corte para os eosinófilos o valor de 150 células/ μL , com impacto positivo do uso de CI no subgrupo eosinofílico (HARRIES et al. 2020). Como ainda não se sabe precisamente qual é o ponto de corte que define o fenótipo eosinofílico, optou-se por definir o paciente eosinofílico aqueles com contagem de eosinófilos periféricos ≥ 300 células/ μL , de acordo com o GOLD (2019). Isto pode ter sido um fator limitador na avaliação dos achados tomográficos. No estudo prévio que avaliou a associação entre os eosinófilos periféricos e o enfisema, observou-se que os pacientes com enfisema significativo em tomografia de tórax apresentavam uma baixa contagem de eosinófilos periféricos, com uma média de 34,6 células/ μL (0 a 63). Já para os pacientes que não tinham enfisema significativo, a média de eosinófilos foi de 169 (110 a 260), não incluídos no estudo os pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μL (PAPAIOANNOU et al. 2017). No presente estudo, não foi observada associação entre a eosinofilia periférica e o escore de enfisema quantitativo avaliado pela tomografia de tórax; porém, o ponto de corte escolhido para estabelecer o fenótipo eosinofílico pode ter sido um fator limitador.

Sabe-se que, fisiopatologicamente, a inflamação de vias aéreas dos pacientes com DPOC é predominantemente neutrofílica. No entanto, até um terço deles pode apresentar uma inflamação eosinofílica de vias aéreas. Este perfil é melhor observado

nos pacientes bronquíticos do que nos enfisematosos (DOYLE et. al. 2019). A liberação de citocinas, quimiocinas e leucotrienos, promovida pelos eosinófilos, pode ser responsável pelo remodelamento brônquico, já que em pacientes com asma observa-se uma relação entre eosinofilia e espessamento brônquico (LITMANOVICH et. al., 2009). Não foi possível, contudo, estabelecer uma associação entre a contagem de eosinófilos periféricos e o espessamento parietal brônquico. Este achado pode estar relacionado a alta frequência de uso de CI na amostra avaliada. Observamos que existiam no grupo eosinofílico 31 (37%) pacientes considerados exacerbadores e 9 (32%) no grupo eosinofílico, e uma alta frequência do uso de corticoide inalatório nos dois grupos (63% vs 67%), o que pode justificar a dificuldade para estabelecer diferença significativa em relação aos achados tomográficos nos dois grupos.

Novos estudos devem ser realizados, preferencialmente de forma prospectiva, para avaliar as características clínicas, tomográficas e funcionais dos pacientes com DPOC e com perfil eosinofílico concomitante, a fim de estabelecer qual é o melhor ponto de corte para a definição deste grupo e, deste modo, estabelecer quais pacientes se beneficiam da prevenção secundária e, também, primária, dos corticoides inalatórios, bem como oferecer dados prognósticos sobre a doença.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este foi um estudo retrospectivo, no qual os dados foram exclusivamente coletados do prontuário, e a amostra foi coletada por conveniência. Tomou-se o cuidado de selecionar os dados do hemograma mais próximo à data da realização da imagem de cada paciente. Porém, sabe-se que é possível haver flutuação no número de eosinófilos de uma dosagem para outra, e como utilizamos pontos de corte amplos para caracterizar o perfil eosinofílico, amenizamos essas variações. Já é demonstrado na literatura a existência da estabilidade nas dosagens de eosinófilos ao longo de um ano, quando se utiliza o ponto de corte de 300 células/ μ L (aproximadamente 70% dos pacientes se mantêm na categoria) (LONG et al. 2020). Utilizamos como ponte de corte para distinguir o paciente eosinofílico o número de 300 células/ μ L, conforme o documento GOLD 2019, mas um número ideal para representar o paciente com fenótipo eosinofílico ainda não foi estabelecido.

9 CONCLUSÃO

As anormalidades fisiopatológicas observadas na DPOC são devidas a uma combinação de enfisema e inflamação das vias aéreas. Ainda não se sabe se a inflamação eosinofílica das vias aéreas tem um papel no remodelamento brônquico, o qual é expresso através do espessamento parietal brônquico na tomografia de tórax; também, desconhece-se a associação direta entre eosinofilia periférica e a quantidade de enfisema observada no exame de imagem. Não se observou diferença significativa em relação a medida quantitativa de enfisema em pacientes caracterizados como eosinofílicos (eosinófilos ≥ 300) e não eosinofílicos, o que pode estar relacionada ao número de corte estabelecido para caracterizar o fenótipo eosinofílico. Não se observou diferença também na espessura parietal brônquica considerando os dois grupos. É possível que este achado esteja relacionado ao uso de corticoide inalatório em alta frequência pelos dois grupos estudados, o que se explica pela gravidade dos pacientes analisados e pela dificuldade de acesso aos LAMA. Ratifica-se a importância de se estudar as características clínicas, funcionais e tomográficas de modo a viabilizar a introdução precoce do CI, quanto direcionar a retirada do mesmo, quando não há evidência concreta para a sua utilização. Tratar esta doença fundamentando-se em rótulos desconsidera sua complexidade e desvaloriza a pluralidade de apresentações clínicas. Ao nos importarmos com os eosinófilos na DPOC, objetivamos garantir um tratamento com maior chance de resposta e menos efeitos adversos e, dessa forma, disponibilizar um tratamento mais assertivo.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARNES, N. C. et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. **European Respiratory Journal**, [s.l.], v. 47, n. 5, p.1374-1382, 25 fev. 2016. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01370-2015>.

BU, T.; WANG, L. F.; YIN, Y. Q. How do innate immune cells contribute to airway remodeling in copd progression? **International Journal of COPD**, v. 15, p. 107–116, 2020. <http://doi.org/10.2147/COPD.S235054>.

CALVERLEY, P. M. et al. The towards a revolution in COPD health (torch) study: fluticasone propionate/salmeterol improves survival in COPD over three years. **Chest Journal**, v. 130, issue 4, supplement 122s, 2006. https://doi.org/10.1378/chest.130.4_MeetingAbstracts.122S-a

CALVERLEY, P. M. et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 356, n. 8, p.775-789, 22 fev. 2007. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa063070>.

CAMP, J.; CANE, J.; BAFADHEL, M. Shall We Focus on the Eosinophil to Guide Treatment with Systemic Corticosteroids during Acute Exacerbations of COPD?: PRO. **Medical Sciences**, [s.l.], v. 6, n. 3, p.74-82, 11 set. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medsci6030074>.

CHEN, A. et al. Quantitative CT analysis of diffuse lung disease. **Radiographics**, v. 40, n. 1, p. 28–43, 2020. <http://doi.org/10.1148/rq.2020190099>

CHENG, S. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. **International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [s.l.], v. 13, p.2775-2784, set. 2018. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s175017>

DE CASTRO PEREIRA, C. A.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 4, p. 397–406, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>

ELTBOLI, O.; MISTRY, V.; BARKER, B.; BRIGHTLING, C. E. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane

thickening in chronic obstructive pulmonary disease. **Respirology**, v. 20, n. 4, p. 667–670, 2015. [DOI 10.1111/resp.12475](https://doi.org/10.1111/resp.12475)

FERGUSON G. T. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. **Lancet Respir Med**. 2018;6(10):747–58. [DOI 10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8)

GERSHON, A. S. et al. Combination Long-Acting β -Agonists and Inhaled Corticosteroids Compared With Long-Acting β -Agonists Alone in Older Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Jama**, [s.l.], v. 312, n. 11, p.1114-1121, 17 set. 2014. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.11432>.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; (2018 Report)**. 2018. Wisconsin, 2018.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; (2019 Repor)**. 2018. Wisconsin, 2019.

GORKA, K. et al. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej**, v. 126, n. 6, p. 402–410, 2016. <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.3461>

HAN, M. K. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 182, n. 5, p.598-604, set. 2010. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200912-1843cc>.

HARRIES, T. H. et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. **Respiratory research**, v. 21, n. 1, p. 3, 2020. Respiratory Research. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1268-7>

IZQUIERDO, J. L.; COSIO, Borja G.. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. **International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [s.l.], v. 13, p.3539-3547, out. 2018. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s175047>.

LITMANOVICH, D.; BOISELLE, P. M.; BANKIER, A. A. CT of pulmonary emphysema - Current status, challenges, and future directions. **European Radiology**, v. 19, n. 3, p. 537–551, 2009. [DOI: 10.1007/s00330-008-1186-4](https://doi.org/10.1007/s00330-008-1186-4)

LONG, G. H.; et al. The stability of blood Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Research**, v. 21, n. 1, p. 10–13, 2020. *Respiratory Research*. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1279-4>.

LOWE, K. et al. COPDGene® 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, v. 6, n. 5, p. 384–399, 2019.

MAGNUSSEN, H. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. **N Engl J Med**, 2014;371(14):1285-1294. [DOI:10.1056/NEJMoa1407154](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407154)

MARTINO, M. et al. The Effect on Total Mortality of Adding Inhaled Corticosteroids to Long-Acting Bronchodilators for COPD: A Real Practice Analysis in Italy. **Copd: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.293-302, 29 out. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2015.1044861>.

MILLER, M. R.; CRAPO, R.; HANKINSON, J.; et al. General considerations for lung function testing. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 1, p. 153–161, 2005. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>.

NEGEWO, N. et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. **International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [s.l.], v. 11, p.1495-1504, jul. 2016. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s100338>.

PAPAIOANNOU, A. I. et al. Emphysematous Phenotype is Characterized by Low Blood Eosinophils: A Cross-Sectional Study. **Copd: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [s.l.], v. 14, n. 6, p.635-640, 2 nov. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2017.1386644>.

PAVORD, I. D. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. **Thorax**, [s.l.], v. 71, n. 2, p.118-125, 19 nov. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207021>.

PRICE, D. et al. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. **Primary Care Respiratory Journal**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.92-100, 7 nov. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00092>.

RENNARD, S. I. et al. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol in One

Hydrofluoroalkane Pressurized Metered-Dose Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Drugs**, [s.l.], v. 69, n. 5, p.549-565, 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200969050-00004>.

SEGAL, L. N.; MARTINEZ, Fernando J.. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 141, n. 6, p.1961-1971, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.035>.

SINGH, D.; BAFADHEL, M.; et al. Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 5, p. 660–671, 2020. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201912-2384PP>.

SIVA, R. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. **European Respiratory Journal**, [s.l.], v. 29, n. 5, p.906-913, 1 maio 2007. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00146306>.

SZAFRANSKI, W. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.74-81, jan. 2003. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00031402>

TUNÇAY, E. A. et al. Eosinophilic and non-eosinophilic COPD patients with chronic respiratory failure: neutrophil-to-lymphocyte ratio as an exacerbation marker. **International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [s.l.], v. 12, p.3361-3370, nov. 2017. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s147261>.

WATZ, H. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 5, p.390-398, maio 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)00100-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(16)00100-4).

WEDZICHA, J. A. et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 374, n. 23, p.2222-2234, 9 jun. 2016. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1516385>.