



Níveis de eosinófilos circulantes e declínio da função pulmonar em doença pulmonar obstrutiva crônica estável: um estudo longitudinal retrospectivo

Marcello Ferrari¹, Michela Pizzini¹, Lucia Cazzoletti²,
Valentina Ermon¹, Francesco Spelta¹, Sergio De Marchi¹,
Luca Giuseppe Dalle Carbonare¹, Ernesto Crisafulli¹

1. Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna e Medicina Respiratoria, Università di Verona, Verona (VR), Italia.
2. Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona (VR), Italia.

Recebido: 27 maio 2022.

Aprovado: 20 setembro 2022.

Trabalho realizado na Unità di Medicina Interna e Medicina Respiratoria, Università di Verona, Verona (VR), Italia.

RESUMO

Objetivo: Discute-se se eosinófilos no sangue (EOS) na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são associados à evolução da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar se a contagem diferencial de células brancas do sangue (CBS), os sintomas e o tratamento podem prever o declínio da função pulmonar e as exacerbações em pacientes com DPOC. **Métodos:** Foram retrospectivamente examinados pacientes com DPOC estável submetidos a um monitoramento mínimo de três anos em nossas clínicas ambulatoriais. Coletaram-se informações sobre volumes pulmonares (VEF₁ e CVF), contagens total e diferencial de CBS, exacerbações agudas de DPOC (número nos 12 meses anteriores ao início do estudo = EA-DPOC-B; e durante o monitoramento = EA-DPOC-F), status tabagístico e tratamento. Os declínios de VEF₁ e EA-DPOC-F foram descritos empregando modelo linear generalizado e regressão binomial negativa com interceptação aleatória de nível 2, respectivamente. Os modelos incluíram contagens de eosinófilo e neutrófilo como potenciais preditores e foram ajustados de acordo com sexo, idade, status tabagístico, EA-DPOC-B, tratamento com broncodilatadores e corticosteroides inalados (CSI). **Resultados:** 68 pacientes foram considerados, dos quais 36 para EOS- (< 170 células/μL, valor da mediana) e 32 para EOS+ (≥ 170 células/μL). ΔVEF₁ foi maior em EOS+ do que em EOS- (34,86 mL/ano vs 4,49 mL/ano, p = 0,029). Após o ajuste em relação aos potenciais confundidores, as contagens de eosinófilos (β = 19,4; CI 95% 2,8,36,1; p = 0,022) e CSI (β = -57,7; CI 95% -91,5,-23,9; p = 0,001) foram positivamente e negativamente associadas ao declínio da função pulmonar, respectivamente. Os EOS não foram associados ao número de EA-DPOC-F. **Conclusão:** Em pacientes com DPOC estável, o maior nível de EOS (embora em um intervalo regular) prevê um maior declínio de VEF₁, enquanto os CSIs são associados a uma evolução mais lenta da obstrução do fluxo aéreo.

Descritores: DPOC; Eosinófilos no sangue; Declínio de VEF₁; Exacerbações; Biomarcadores.

INTRODUÇÃO

O declínio da função pulmonar é uma das características mais importantes da história natural em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Estima-se que o declínio médio de VEF₁ seja de cerca de 20-40 mL/ano e que existam dois subgrupos de pacientes em relação ao ritmo de declínio, categorizados como "mais rápidos" e "mais lentos"⁽¹⁾.

A inflamação sistêmica e pulmonar pode contribuir para esse declínio. Já é de conhecimento comum o comprometimento primário de neutrófilos cujos níveis são maiores nas vias aéreas de pacientes com DPOC e positivamente associados à obstrução do fluxo aéreo.⁽²⁾ Além disso, mesmo que os eosinófilos sejam a população de granulócito predominante em indivíduos com asma, evidências mais recentes têm sugerido a presença de

inflamação eosinofílica em subgrupo de pacientes com DPOC.⁽³⁾ Os eosinófilos em vias aéreas se correlacionam com seus níveis sanguíneos de maneira significativa, embora seja uma correlação fraca.⁽⁴⁾

Apesar de pacientes com DPOC terem mais eosinófilos circulantes que a população fumante sem DPOC,⁽⁵⁾ não está claro se tal resultado é clinicamente relevante ou estatisticamente significativo. A contagem de eosinofilia sanguínea pode prever o risco de uma exacerbação aguda. No estudo de Copenhagen,⁽⁶⁾ uma contagem de eosinofilia sanguínea com mais de 340 células/μL foi associada a um risco quase duas vezes maior de que exacerbações graves ocorram. Além disso, o maior risco de aumento na concentração de eosinófilos circulantes durante exacerbações tem relação com maior contagem de eosinófilos durante a fase de estabilidade.⁽⁷⁾

Endereço para correspondência:

Ernesto Crisafulli. Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Largo L.A. Scuro, 10, 37134, Verona (VR), Italia.
Tel.: +39 045 8128146. E-mail: ernesto.crisafulli@univr.it

Apoio financeiro: Nenhum.

A literatura respalda a noção de que os eosinófilos no sangue (EOS) podem ser preditores de resposta a uma terapia baseada em corticosteroides em pacientes com exacerbações agudas de DPOC (EA-DPOC).^(7,8) Durante uma exacerbação aguda, pacientes com DPOC cuja contagem de eosinófilos está acima de 2% de células brancas do sangue (CBS) totais têm menor probabilidade de reincidência caso sejam tratados com corticosteroide sistêmico.⁽⁹⁾ Entretanto, não existem estudos prospectivos randomizados que tenham analisado o papel da contagem de eosinofilia sanguínea como um preditor de resposta à terapia no contexto de DPOC estável.⁽¹⁰⁾ Apenas alguns poucos estudos investigaram a associação entre a evolução da obstrução do fluxo aéreo e os EOS, sendo que seus resultados são discordantes.⁽¹¹⁻¹⁶⁾ Nesse contexto, este estudo longitudinal retrospectivo foi conduzido a fim de investigar se fatores como características clínicas, dados laboratoriais e tratamento estariam associados ao declínio de VEF₁ ao longo do tempo, com enfoque na contagem diferencial de leucócitos circulantes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de observação com a utilização de dados referentes aos últimos cinco anos, presentes na base de dados da clínica ambulatorial do Hospital Universitário de Verona. Considerou-se um total de 239 pacientes com DPOC. O diagnóstico se baseou em critérios GOLD.⁽¹⁷⁾ O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da referida instituição.

Foram selecionados pacientes com as seguintes características: 1) fase estável da doença, ex., ausência de EA-DPOC e de mudança no tratamento nos três meses anteriores; 2) contagem de eosinofilia sanguínea abaixo de 450 células/ μ L (limite normal superior do laboratório da instituição); e 3) monitoramento mínimo de três anos.

Foram excluídos pacientes com outras doenças pulmonares, tais como câncer pulmonar, doenças pulmonares intersticiais, asma, ressecção pulmonar e infecções pulmonares. Também foram excluídos pacientes com doenças relacionadas à atopia (tais como rinites) e aqueles com espirometria fora do limite aceitável.⁽¹⁸⁾

Informações demográficas, incluindo sexo, idade, altura, peso e hábito tabagista, foram coletadas a partir do histórico médico dos pacientes. Também foram registrados o histórico médico e as terapias prescritas para a doença respiratória (LABA, β_2 -antagonistas de longa duração; LAMA, antagonistas muscarínicos de longa duração; CSI, corticosteroides inalados). Um paciente estava em terapia com LABA, LAMA ou CSI quando esses medicamentos foram administrados (isolada ou combinadamente) no início do período de observação.

Foram registrados os valores de parâmetros espirométricos (volume expiratório forçado em 1 segundo, VEF₁ L; e capacidade vital forçada, CVF L). O declínio da função pulmonar (mL/ano) foi expresso

como o valor de VEF₁ no início menos o valor de VEF₁ ao final do período de observação dividido pelos anos de monitoramento (Δ VEF₁, mL/ano).

Informações sobre exacerbações e dispneia (escala MRC modificada⁽¹⁹⁾) também foram disponibilizadas. A presença de EA-DPOC foi definida como o agravamento de sintomas respiratórios que necessitam de tratamento antibiótico ou oral com corticosteroide.⁽¹⁷⁾ A EA-DPOC-F se refere ao número de exacerbações nas visitas de controle conduzidas durante o período de monitoramento. A EA-DPOC-B se refere ao número de exacerbações nos 12 meses anteriores ao início do período de observação.

Análise estatística

Os dados estão expressos como \pm DP médio ou mediana com intervalo interquartil (MII), conforme o caso. O teste t e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney foram usados para avaliar as diferenças das variáveis contínuas entre os grupos de pacientes da mesma maneira. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar os dados expressos em porcentagens.

Um modelo linear generalizado multivariado foi usado para avaliar a associação entre as contagens de eosinofilia sanguínea e neutrófilo (variáveis independentes) e Δ VEF₁ (mL/ano) (variável dependente), de acordo com sexo, idade e status tabagístico (fumante ativo vs. ex-fumante) (Modelo I). Em um estágio posterior, o tratamento de base com broncodilatadores e CSI e o número de EA-DPOC-B foram integrados ao modelo (Modelo II).

A associação entre as contagens de eosinófilo e neutrófilo no sangue (variáveis independentes) e a EA-DPOC-F (variável dependente) foi avaliada por meio de uma regressão binomial negativa com interceptação aleatória de nível 2, com unidades de nível 1 (visitas) agrupadas em unidades de nível 2 (pacientes) e ajustadas de acordo com o sexo e a idade de referência (Modelo III). Outro modelo foi ajustado aos dados a partir da adição de um modelo prévio como variáveis independentes dos tratamentos de base com broncodilatadores e CSI e o número de EA-DPOC-B (Modelo IV). Os coeficientes estimados da regressão binomial negativa foram expressos como razões da taxa de incidência (RTI) com intervalos de confiança de 95%. Os modelos III e IV não foram ajustados conforme os hábitos tabagistas, uma vez que o número de base de fumantes foi muito limitado ($n = 5$ de 68 pacientes com DPOC), sendo que nenhum deles relatou exacerbações no monitoramento.

O teste de adequação foi avaliado com base no critério de informação de Akaike (CIA)⁽²⁰⁾ e o critério de informação Bayesiano (CIB):⁽²¹⁾ os melhores desempenhos quanto a prever o declínio de VEF₁ e a taxa de exacerbações durante o monitoramento foram identificados nos menores valores de CIA e CIB, comparando os Modelos I e II e os Modelos III e IV.

Valores de p abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

A análise estatística e os gráficos foram processados no programa STATA/IC, versão 16.1.

RESULTADOS

Foram analisados 239 históricos médicos de pacientes com DPOC. No total, 171 pacientes foram excluídos (Figura 1): 73 pacientes não estavam sendo monitorados há pelo menos três anos (incluindo 11 que haviam falecido); 75 pacientes não apresentavam informação sobre a contagem de eosinofilia sanguínea; 23 não estavam em uma fase estável da doença.

No total, 68 pacientes foram incluídos na análise (idade de $71,1 \pm 6,6$ anos; 18 mulheres, ou 26,5%). O monitoramento médio foi de $50,1 \pm 16,3$ meses. A mediana da contagem de eosinofilia sanguínea foi de 170 (MII: 115-260) células por μL . Com base nesse valor, os pacientes foram divididos em dois grupos: um com menos de 170 EOS/ μL (36 pacientes, grupo EOS-) e outro com pelo menos 170 EOS/ μL (32 pacientes, grupo EOS+).

As características demográficas e clínicas dos pacientes com DPOC no estudo estão apresentadas na Tabela 1. As informações sobre idade, IMC e distribuição entre homens e mulheres foram semelhantes nos dois grupos. Fumantes ativos estavam presentes somente no grupo EOS-, enquanto a mediana do valor de anos como fumantes foi maior, embora não significativamente, no grupo EOS+. O número de EA-DPOC-B apresentou uma tendência a ser maior no EOS+, apesar de a diferença entre os grupos não ter sido estatisticamente significativa. A escala de dispneia MRC modificada e o uso de LAMAs, LABAs e CSIs foram comparáveis no EOS+ e no EOS-. No início do estudo, os valores médios de CVF e $\text{VEF}_{1,}$ bem como as contagens de leucócito, neutrófilo e linfócito, foram semelhantes nos dois grupos.

Considerando a amostra como um todo, o $\Delta\text{VEF}_{1,}$ médio e o declínio médio anual de CVF resultaram em $18,78 \pm 58,25$ mL/ano e $9,5 \pm 125$ mL/ano, respectivamente. O $\Delta\text{VEF}_{1,}$ foi significativamente maior no EOS+ ($34,86 \pm 50,33$) que no EOS- ($4,49 \pm 61,69$) ($p = 0,029$). Por sua vez, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa em termos da mudança anual em CVF entre os dois grupos ($p = 0,393$). Durante o monitoramento, a mediana do número de exacerbações não se mostrou significativamente diferente entre os grupos EOS+ e EOS- (mediana: 0, MII: 0-2 em EOS-; e mediana: 0, MII: 0-1 em EOS+; $p = 0,868$).

Após o ajuste para sexo, idade e hábitos tabagistas na base, os eosinófilos se mostraram significativamente associados ao $\Delta\text{VEF}_{1,}$, considerando tanto somente neutrófilos ou eosinófilos como possíveis determinantes ($\beta = 16,9$; CI 95% 2,0,31,8; $p = 0,026$) (Modelo I, Tabela 2) ou no modelo completo ($\beta = 19,4$; CI 95% 2,8,36,1; $p = 0,0022$) (Modelo II, Tabela 2). A Figura 2 mostra os valores observados e ajustados de $\Delta\text{VEF}_{1,}$ médio por contagem de eosinófilos no modelo completo: no caso de um aumento na contagem de eosinófilos de 100 células por μL , era esperado que o declínio de $\text{VEF}_{1,}$ aumentasse em 19,4 mL/ano. O tratamento com CSI se mostrou associado a um menor declínio da função pulmonar ($\beta = -57,7$; CI 95% -91,5,-23,9; $p = 0,001$) (Modelo II, Tabela 2).

Uma vez realizada a adequação de sexo e idade na base, a contagem de neutrófilos se mostrou significativamente associada ao número de EA-DPOC-F ao se considerarem somente neutrófilos e eosinófilos como possíveis determinantes: a razão de taxa de exacerbações estimada para um aumento na contagem de neutrófilos de 100 células/ μL foi de 1,03 (CI 95% 1,00,1,07; $p = 0,032$), ex., ao se manterem todas as outras variáveis no modelo constante, o aumento na contagem de neutrófilos

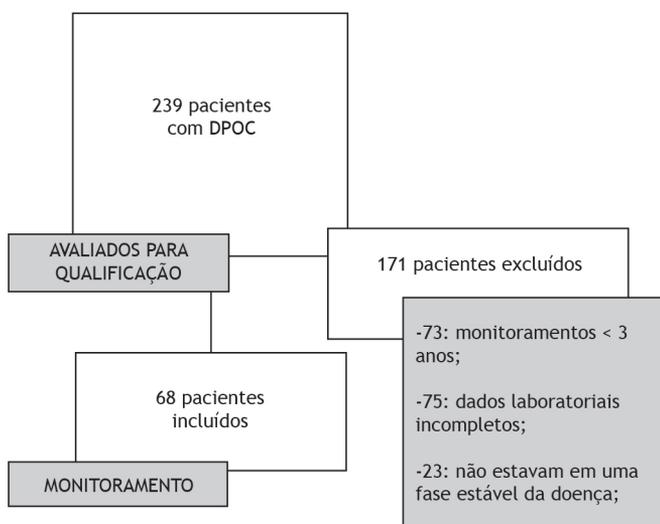


Figura 1. Seleção de pacientes com DPOC para o estudo.

Tabela 1. Características da população de base estudada.

	Total (N = 68)	EOS- (N = 36)	EOS+ (N = 32)	valor de p
Gênero, n (%)				NS
- Masculino	50 (73,5%)	27 (75,0%)	23 (71,9%)	
- Feminino	18 (26,5%)	9 (25,0%)	9 (28,1%)	
Média de Idade	71,0 (6,6)	71,0 (7,0)	71,1 (6,3)	NS
Mediana de IMC (Kg/m ²)	26,7 (24,6;29,7)	25,3 (24,4;29,5)	27,5 (26,0;29,7)	NS
Mediana pack anos	30,8 (10;48)	27,5 (0;46,5)	32 (16,5;60)	NS
Hábito Tabagista, n (%)				0,055*
- Ex-fumante	63 (92,6%)	31 (86,1%)	32 (100%)	
- Fumante	5 (7,4%)	5 (13,9%)	0 (0%)	
Mediana de mMRC	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	NS
Bronquite Crônica, n (%)	26 (41,3%)	13 (39,4%)	13 (43,3%)	NS
Mediana de EA-DPOC-B	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	NS
LABA, n (%)	38 (61,3%)	18 (54,6%)	20 (69,0%)	NS
LAMA, n (%)	27 (43,6%)	14 (42,5%)	13 (44,8%)	NS
CSI, n (%)	22 (35,5%)	13 (39,4%)	9 (31,0%)	NS
VEF ₁ Médio (L)	1,55 (0,67)	1,58 (0,72)	1,52 (0,62)	NS
VEF ₁ Médio (% pred)	63,79 (21,37)	65,14 (23,14)	62,28 (19,5)	NS
CVF Médio (L)	2,86 (0,80)	2,85 (0,86)	2,89 (0,74)	NS
CVF Médio (% pred)	98,75 (21,23)	99,17 (22,18)	98,29 (20,47)	NS
VEF ₁ /CVF Médios (L)	52,91 (12,69)	53,90 (13,67)	51,81 (11,62)	NS
Mediana da Contagem de Células Brancas do Sangue (10 ⁹ /μL)	7030 (5890;8080)	7040 (6030;7830)	6930 (5890;8280)	NS
Mediana da Contagem de Neutrófilo (10 ⁹ /μL)	3990 (3320;4990)	3960 (3430;5020)	4050 (2930;4900)	NS
Mediana da Contagem de Eosinófilo (10 ⁹ /μL)	170 (120;260)	130 (90;160)	270 (220;300)	< 0,001
Mediana da Contagem de Linfócito (10 ⁹ /μL)	1960 (1510;2450)	2050 (1500;2610)	1880 (1580;2300)	NS

Os dados são apresentados com ± DP médio ou mediana (MII). EOS-: contagem de eosinófilos < 170 células/μL; EOS+: contagem de eosinófilos ≥ 170/μL; IMC: Índice de Massa Corporal; mMRC: escala de dispnéia modificada do *Medical Research Council*; EA-DPOC-B: Número de Exacerbação Aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica nos 12 meses anteriores ao início do estudo; LABA: β₂-Antagonistas de Longa Duração; LAMA: Antagonistas Muscarínicos de Longa Duração; CSI: Corticosteroides Inalados; VEF₁: Volume Expiratório Forçado em 1 segundo; CVF: Capacidade Vital Forçada. *O teste de Fisher foi usado para a comparação, uma vez que as contagens esperadas não foram maiores que 5 em todas as células.

Tabela 2. Modelo de Regressão Linear Multivariado considerando o declínio de VEF₁ ao longo do tempo (Δ VEF₁, mL/ano) como resultado.

Variável dependente: Δ VEF ₁ (mL/ano)	Modelo I			Modelo II		
	β	CI 95%	p valor	β	CI 95%	valor de p
Eosinófilos (100 células/μL)	16,9	2,0;31,8	0,026	19,4	2,8;36,1	0,022
Neutrófilos (100 células/μL)	0,2	-1,0;1,3	0,795	0,8	-0,4;1,9	0,192
Broncodilatador				23,6	-14,7;61,9	0,227
CSI				-57,7	-91,5;-23,9	0,001
EA-DPOC-B				1,7	-11,4;14,9	0,797
Medidas de teste de adequação						
CIA		10,968			10,881	
CIB		193171,6			126148,3	

Modelo ajustados por idade de base, sexo e status tabagístico (ativo fumante vs ex-fumante).

parece aumentar o número esperado de exacerbações em 3%. Com a inclusão dos tratamentos de base com broncodilatadores e CSI e da EA-DPOC-B no modelo (Modelo IV, Tabela 3), as contagens de eosinófilo e de neutrófilo não foram significativamente associadas à taxa de exacerbações, enquanto o tratamento de base

com broncodilatadores resultou em aumento significativo na taxa de exacerbações (valores estimados de RTI = 15,02, CI 95% 1,65,136,67).

Os modelos completos (Modelos II e IV) alcançaram a melhor adequação, conforme demonstrado nos menores valores de CIA e CIB (Tabelas 2 e 3).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo longitudinal retrospectivo em pacientes com DPOC demonstram que os EOS são associados a um declínio mais rápido de VEF₁. Inversamente, a contagem de eosinofilia sanguínea não indica um maior risco de exacerbações.

São poucos os estudos que investigaram a associação entre inflamação eosinofílica e declínio da função pulmonar, sendo que seus resultados são contrastantes. Em um desses estudos, corroborando os resultados desta pesquisa, observou-se que uma contagem de eosinofilia sanguínea acima de 2% esteve associada a declínios mais rápidos de VEF₁.⁽¹¹⁾ Ainda, um trabalho mais recente⁽¹⁵⁾ demonstrou que uma contagem de eosinofilia sanguínea de ≥ 300 células/ μ L se mostrou como fator de risco independente para declínio acelerado da função pulmonar. O contexto foi de um amplo estudo de coorte canadense envolvendo adultos mais velhos da população em geral. Inversamente, no estudo ECLIPSE,⁽¹³⁾ pacientes com DPOC cuja

contagem de eosinofilia sanguínea foi maior ou menor que 2% tiveram declínios de VEF₁ semelhantes em monitoramento de três anos. No estudo de coorte HOKKAIDO DPOC,⁽¹⁴⁾ foi descrito que pacientes com DPOC com maiores níveis de eosinófilos circulantes mantiveram níveis de VEF₁ substancialmente estáveis ao longo de um período de cinco anos, enquanto o maior nível de enfisema e a maior contagem de neutrófilos circulantes se caracterizaram como preditores de declínio mais rápido de VEF₁. Diferenças étnicas e ambientais entre a amostra desta pesquisa e aquela apresentada no estudo japonês podem ser responsáveis por tais resultados contrastantes. Mais recentemente, outro estudo⁽²²⁾ demonstrou que, em pacientes com DPOC com contagem alta de eosinofilia sanguínea (≥ 350 células/ μ L), as exacerbações foram associadas à subsequente aceleração do declínio de VEF₁. Além disso, a associação entre eosinófilos na expectoração e declínio da função pulmonar é incerta. Outro estudo⁽²³⁾ observou que as contagens tanto de neutrófilos quanto de eosinófilos na expectoração estiveram relacionadas ao declínio de VEF₁ em DPOC. Por sua vez, ainda outro estudo⁽²⁴⁾ descreveu a associação entre eotaxina-1 (ativação de eosinófilo induzido por quimosina) na lavagem pulmonar e evolução mais rápida da doença em pacientes com DPOC.⁽¹¹⁾

Neste estudo, não foi possível encontrar uma associação entre a contagem de eosinofilia sanguínea e o risco de exacerbação, em concordância com dois grupos de autores,^(25,26) mas em contraste a outros estudos que descreveram o papel dos eosinófilos circulantes na indicação do surgimento de EA-DPOC.⁽²⁷⁻³⁰⁾ A contagem de neutrófilos circulantes neste estudo foi associada a exacerbações durante o monitoramento, embora isso não tenha ocorrido apenas no modelo em que sexo e idade, mas não tratamentos, foram considerados como confundidores. Tal resultado respalda parcialmente um estudo recente o qual sugere que uma contagem alta de eosinofilia sanguínea pode representar um indicador útil do risco de exacerbações em pacientes com DPOC.⁽³¹⁾

Neste estudo retrospectivo, não foi possível chegar a conclusões confiáveis em relação a possíveis efeitos

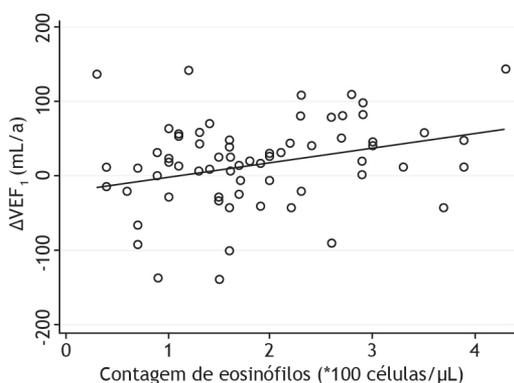


Figura 2. Médias (linha) de Δ VEF₁ observadas (círculos vazios) e ajustadas por contagem de eosinófilo (*100 células/ μ L). As médias são ajustadas por idade de base, sexo, status tabagístico (ativo fumante vs ex-fumante), uso de broncodilatador, uso de CSI e número base de exacerbações.

Tabela 3. Modelo de Regressão Linear Multivariado considerando o número de exacerbações nos 12 meses anteriores ao período de monitoramento (EA-DPOC-F, N^o/ano) como resultado.

Variável dependente: Número de exacerbações durante o monitoramento	Modelo III			Modelo IV		
	IRR	CI 95%	valor de p	IRR	CI 95%	valor de p
Eosinófilos (100 células/ μ L)	1,28	0,87;1,90	0,214	1,15	0,75;1,74	0,524
Neutrófilos (100 células/ μ L)	1,03	1,00;1,07	0,032	1,01	0,98;1,04	0,393
Broncodilatador				15,02	1,65;136,67	0,016
CSI				1,06	0,45;2,52	0,889
EA-DPOC-B				1,33	0,94;1,88	0,113
Medidas de teste de adequação						
CIA		295,852			257,894	
CIB		315,066			284,338	

Modelo ajustados por idade de base e sexo.

de medicamentos inalados no declínio da função respiratória e exacerbações. Entretanto, houve um achado importante em relação à associação negativa entre CSI e declínio de VEF_1 , o que pode sugerir um efeito de desaceleração de CSI sobre a evolução da doença. A associação positiva entre o tratamento com broncodilatadores e a taxa de exacerbações durante o monitoramento ainda não tem uma explicação clara. Neste estudo, quase todos os pacientes foram tratados por meio de uma combinação de medicamentos, sendo que somente uma minoria deles foi tratada com LAMA ou LABA isoladamente. Sendo assim, não foi possível avaliar o efeito isolado dos dois tipos de broncodilatadores. Considerando tal limitação, a hipótese é de que pacientes com exacerbações mais frequentes na base e, conseqüentemente, com maior risco de desenvolverem exacerbações ao longo do monitoramento são tratados mais frequentemente. O uso de medicações pode ainda explicar a falta de uma associação entre EA-DPOC-B e EA-DPOC-F. Claramente, somente estudos prospectivos e randomizados poderiam esclarecer essa questão definitivamente.

A contagem de eosinofilia sanguínea é influenciada por diversos fatores, tais como variações diurnas, sazonais e hormonais.^(32,33) Além disso, flutuações na doença e no tratamento podem aumentar tal variabilidade.⁽³²⁾ Portanto, tem sido indicado que uma única estimativa da contagem de eosinófilos, como no caso deste estudo, provavelmente não reflete o padrão global de eosinofilia sanguínea.⁽³⁴⁾ Entretanto, um grupo de autores observou que a proporção de pacientes com DPOC com contagem estável de eosinófilos em um intervalo de seis meses foi alta (93%) em indivíduos com uma média de idade de 70 anos.⁽⁵⁾ A variabilidade é ainda mais limitada em contagem absoluta de eosinófilos abaixo de 340 células/ μ L, como aquela observada nos pacientes deste estudo.⁽⁵⁾ Finalmente, a contagem de eosinófilos neste estudo foi medida em uma fase estável da doença, na mesma hora do dia, após jejum noturno, para todos os fatores que podem ter reduzido a variabilidade da contagem.

Este estudo apresenta algumas limitações. Além dos limites relacionados ao seu caráter retrospectivo de observação, a escolha por selecionar pacientes em uma fase estável da doença e os vários critérios de

exclusão também impedem que os achados sejam estendidos a pacientes com DPOC com características diferentes. Outra limitação diz respeito ao baixo número de pacientes, o que pode explicar a ausência de algumas associações, tais como entre eosinófilos e exacerbações. Entretanto, o tamanho amostral foi amplo o suficiente para respaldar a hipótese acerca da relação entre eosinófilos e declínio de VEF_1 .

Neste estudo, considera-se a ocorrência de exacerbação em uma situação na qual o paciente reporte o uso de antibióticos ou corticosteroides após o agravamento de sintomas, independentemente de terem sido admitidos em um pronto-socorro ou para hospitalização. Portanto, os resultados deste estudo não podem ser aplicados a exacerbações graves (ex., que necessitam de hospitalização) ou a exacerbações leves (ex., que produzem somente uma leve variação do tratamento regular).

Admite-se que o declínio de VEF_1 foi calculado em somente dois pontos, ao início e ao final do período de observação. É possível que um maior número de medições tenha gerado um valor de mudança funcional mais confiável. Entretanto, testes de função pulmonar foram conduzidos durante a fase estável da doença com base em critérios do parecer técnico ATS,⁽¹⁶⁾ o que possibilitou a obtenção de dados de alta qualidade.

Como conclusão, os resultados deste estudo sugerem que, em pacientes com DPOC estável, um maior nível de EOS (ainda que em intervalo regular) indicaria maior declínio de VEF_1 ao longo do tempo, mas não maior número de exacerbações. Além disso, a terapia à base de CSI parece minimizar a evolução da obstrução do fluxo aéreo; ainda assim, é necessário que se conduzam estudos prospectivos randomizados a fim de confirmar tais resultados.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MF, MP, LC: elaboração e projeto de estudo. MF, MP, LC, VE, FS, SDM, LGDC, EC: aquisição, análise ou interpretação dos dados. MF, MP, LC, LGDC, EC: rascunho do estudo ou revisão crítica em relação ao conteúdo intelectual relevante. MF, LC, EC: Aprovação da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105482>. PMID:21991892.
- Stockley JA, Walton GM, Lord JM, Sapey E. Aberrant neutrophil functions in stable chronic obstructive pulmonary disease: the neutrophil as an immunotherapeutic target. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(4):1211-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2013.05.035>. PMID:23994347.
- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>. PMID:27373322.
- Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0). PMID:29146301.
- Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1402-4. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0009LE>. PMID:28165763.
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. the copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-74. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201509-1869OC>. PMID:26641631.

7. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):48-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>. PMID:22447964.
8. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(3):193-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.032516>. PMID:15741434.
9. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J.* 2014;44(3):789-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00062614>. PMID:24925917.
10. Bafadhel M, Peterson S, de Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117-26. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7). PMID:29331313.
11. Rogliani P, Puxeddu E, Ciapriani C, Ora J, Onorato A, Pezzuto G, et al. The time course of pulmonary function tests in copd patients with different levels of blood eosinophils. *BioMed Res Int.* 2016;2016:4547953. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4547953>. PMID:27822474.
12. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1697-700. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00162414>. PMID:25323230.
13. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31(4):869-73. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00111707>. PMID:18216052.
14. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):44-52. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201106-0992OC>. PMID:22016444.
15. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, Wang W, Barnes N, Landis SH, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV1: results from the CanCOLD study. *Eur Respir J.* 2021;57(5):2000838. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00838-2020>. PMID:33303555.
16. Park HY, Chang Y, Kang D, Hong YS, Zhao D, Ahn J, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J.* 2021;58(4):2003823. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03823-2020>. PMID:33737406.
17. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 Report). [cited 2021 Dec 19]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
18. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-88. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>. PMID:31613151.
19. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest.* 2005;128(6):3810-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.6.3810>. PMID:16354849.
20. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr.* 1974;19(6):716-23. <http://dx.doi.org/10.1109/TAC.1974.1100705>.
21. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat [serial on the Internet].* 1978 [cited 2021 Dec 19];6(2):461-64. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2958889>
22. Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, Cabrera C, Darken P, Kocks JWH, et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax.* 2020;75(9):744-53. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214457>. PMID:32532852.
23. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005;128(4):1995-2004. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.1995>. PMID:16236847.
24. D'Armiento JM, Scharf SM, Roth MD, Connett JE, Ghio A, Sternberg D, et al. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir Res.* 2009;10(1):113. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-10-113>. PMID:19925666.
25. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res.* 2020;21(1):240. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01482-1>. PMID:32943047.
26. Miravittles M, Monteagudo M, Soltseva I, Alcázar B. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021;57(1):13-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.015>. PMID:32061402.
27. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2341-8. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S115132>. PMID:27703344.
28. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:335-49. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S152291>. PMID:29403271.
29. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, Daniels JM, van der Valk P, School M, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med.* 2017;131:118-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.064>. PMID:28947018.
30. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Li Q, Khatri DB, et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):944-954.e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.004>. PMID:29153881.
31. Lonergan M, Dicker AJ, Crichton ML, Keir HR, Van Dyke MK, Mullerova H, et al. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. *Respir Res.* 2020;21(1):166. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01436-7>. PMID:32611352.
32. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):747-59. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30217-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30217-5). PMID:28601554.
33. Spector SL, Tan RA. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for "eosinophilic asthma?" *J Asthma.* 2012;49(8):807-10. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2012.713428>. PMID:22900679.
34. Hamad GA, Cheung W, Crooks MG, Morice AH. Eosinophils in COPD: how many swallows make a summer? *Eur Respir J.* 2018;51(1):1702177. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02177-2017>. PMID:29371387.