

Artigo de Revisão de Literatura

Eosinofilia e exacerbações na DPOC

Eosinophilia and exacerbations in COPD

Andreia Carvalho ¹, Joana Alcobia ¹, Liliana Raposo ^{1,2*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, andreiacarvalho4464@esscvp.eu, joanaalcobia4460@esscvp.eu

² Unidade de Fisiopatologia Respiratória – CHULN, EPE, Hospital Pulido Valente, 1769-001 Lisboa, lraposo@esscvp.eu

Na fisiopatologia da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) existe uma inflamação persistente das vias aéreas que é evidenciada por um número de neutrófilos aumentado quer no sangue, quer na expetoração. Nos últimos anos várias investigações têm surgido com resultados que sugerem que a eosinofilia, mais comum em indivíduos com asma, pode também estar presente em doentes com DPOC e relaciona-se com a ocorrência de exacerbações, contribuindo desse modo para um maior declínio da função pulmonar. O objetivo desta revisão da literatura foi investigar o papel dos eosinófilos nas exacerbações em doentes com DPOC.

Realizou-se uma pesquisa de artigos relacionados com o tema, tendo sido considerados artigos originais e de revisão da literatura que se encontrassem de forma livre e disponível, obtendo-se 14 trabalhos que serão abordados nesta revisão da literatura.

Verificou-se que valores de eosinófilos relativamente altos se associam a uma melhor qualidade de vida, menor risco de infeções e maior taxa de sobrevivência nestes indivíduos, estando estes efeitos provavelmente relacionados com o papel que os eosinófilos têm na resposta imune a agentes patogénicos.

Apesar da escassez de estudos apurou-se que os eosinófilos desempenham um papel importante como preditores de risco de exacerbações na DPOC.

In the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) there is persistent inflammation of the airways, evidenced by an increased number of neutrophils in both blood and sputum. In recent years, several investigations have emerged with results suggesting that eosinophilia, more common in patients with asthma, may also be present in COPD patients and related to the presence of exacerbations, thereby contributing to further decline in lung function. The aim of this literature review was to investigate the role of eosinophils in exacerbations in COPD patients.

A search for articles related to the theme was conducted, considering free and available original and literature review

articles, resulting in 14 papers that were used in this work.

We found evidence that relatively high eosinophil values are associated with better quality of life, lower risk of infections and higher survival rates in these individuals, and these effects are probably related to the role of eosinophils in the immune response to pathogens.

Despite the scarcity of studies, eosinophils have been found to play an important role as predictors of the risk of exacerbations in COPD.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC; eosinofilia; eosinófilos; exacerbações na DPOC.

KEY WORDS: COPD; eosinophilia; eosinophil; exacerbations in COPD.

Submetido em 23.01.2020; Aceite em 06.02.2020; Publicado em 30.04.2020.

* **Correspondência:** Liliana Raposo.

Morada: Av. de Ceuta, Ed Urbiceuta,1350-125, Lisboa. **Email:** lraposo@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e tratável, que é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação progressiva do débito aéreo devido a anormalidades nas vias aéreas e/ou alveolares, causadas pela exposição significativa a partículas nocivas ou gases¹. A limitação do débito aéreo é uma consequência da combinação de doença das vias aéreas periféricas, que resulta de uma inflamação persistente e da destruição do parênquima pulmonar^{1,2}. Os mecanismos responsáveis por esta inflamação são complexos, não existindo uma só célula inflamatória responsável pelo espectro desta doença². Segundo Lapperre et al³, a inflamação na DPOC ocorre em duas fases: uma fase inicial, durante a qual os neutrófilos e os macrófagos estão presentes no epitélio brônquico e na submucosa, e uma fase mais tardia, onde se verifica a participação adicional de linfócitos e de eosinófilos.

Os eosinófilos representam menos de 5% dos leucócitos no sangue periférico (em resposta ao tipo T2-cell) e são células essenciais na resposta inflamatória⁴, tendo sido verificado que cerca de um terço dos indivíduos com DPOC estável apresentam evidência de inflamação eosinofílica e que o número

destas células se encontra aumentado durante as exacerbações^{2,5} estando associados à mortalidade e morbilidade verificadas nesta patologia.

Grande parte da mortalidade e morbilidade existente na DPOC está associada a exacerbações graves, durante as quais a inflamação das vias aéreas pode desempenhar um papel significativo².

O aumento do número de neutrófilos é uma evidência no processo inflamatório na DPOC, porém o número de eosinófilos no sangue e/ou na expectoração encontra-se relacionado com a ocorrência de exacerbações. O tipo de relação estabelecida é variável consoante os resultados das investigações, sendo que algumas apontam para uma relação benéfica^{2,4} e outras prejudicial^{6,7}. No âmbito da existência de uma relação direta entre a eosinofilia e as exacerbações, algumas pesquisas afirmam que o aumento do número de eosinófilos no sangue e/ou expectoração pode conduzir ao surgimento de exacerbações, como é o caso dos estudos de Saha et al² que através de uma revisão da literatura encontrou os mesmos resultados e de Fujimoto et al⁷ que com uma amostra de 68 indivíduos com DPOC: 38 na fase estável (sem exacerbações há 2/3 anos) e 30 na fase instável (com exacerbações nos últimos 2/3 anos) da doença, determinou que o número de células inflamatórias presentes no segundo grupo,

nomeadamente os eosinófilos, se relacionava com a presença de exacerbações.

Por outro lado, outros estudos têm vindo a evidenciar que um aumento do número de eosinófilos tanto na expetoração como no sangue, estão associados a uma diminuição de exacerbações^{3,4}.

Estabeleceu-se como objetivo da presente revisão de literatura investigar qual o papel desempenhado pelos eosinófilos nas exacerbações de doentes com DPOC.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed, Medline, Scielo, NBI e Google Scholar, utilizando-se como palavras-chave (individuais ou conjugadas aos operadores booleanos AND e OR): DPOC, eosinofilia, eosinófilos e exacerbações na DPOC e os seus equivalentes em inglês.

Foram considerados artigos originais de investigação e artigos de revisão de literatura que se encontrassem de forma livre e disponível. Apenas foram considerados neste trabalho estudos realizados em humanos. De um universo de 52 artigos foram excluídos 17 por se encontrarem repetidos, 21 por não terem relação direta com o tema e nove por estar apenas disponível o resumo. Analisou-se um total de 14 artigos.

EOSINÓFILOS E EOSINOFILIA

Os eosinófilos são derivados da medula óssea sob a influência de granulócitos-macrófagos, do fator estimulador de colónias (GM-CSF), da interleucina-3 (IL-3), e do fator de diferenciação tardia IL-5⁸. Têm uma semi-vida aproximada de 8 a 18 horas na corrente sanguínea e encontram-se principalmente nos tecidos, onde podem persistir por várias semanas⁹. Apresentam diversas funções como a libertação de mediadores derivados de lípidos, peptídeos e citocinas no contexto da inflamação

aguda e crónica e resposta à eliminação de microrganismos através da desgranulação e respostas imunes homeostáticas¹⁰.

Sendo os eosinófilos mediadores de inflamação, em que as proteínas granulares derivadas dos mesmos conduzem a um aumento da sua presença (valores normais: <2% ou <300/ μ L no sangue e <1,1% na expetoração)⁸, têm sido relacionados com a redução da função respiratória e com o incremento do risco de exacerbações em indivíduos com DPOC⁹.

A contagem de eosinófilos no sangue está altamente associada à presente no sistema respiratório, tendo sido evidenciado como um biomarcador que reflete a eosinofilia submucosa no pulmão e o espessamento da membrana basal reticular¹¹, sendo que em alguns indivíduos surge como um fator contribuidor para o desencadeamento da inflamação que pode conduzir a uma obstrução das vias aéreas⁵. Havendo em certos indivíduos dificuldade na recolha de expetoração, um estudo realizado por Hastie et al⁹ sugere que a contagem de eosinófilos no sangue pode representar uma medida substituta da medição de eosinófilos presentes nas vias aéreas de indivíduos com DPOC.

EOSINOFILIA E EXACERBAÇÕES NA DPOC

As exacerbações na DPOC podem variar consoante o tipo: exacerbações ligeiras onde ocorre uma limitação do débito aéreo que permanece por vezes inalterado, ou exacerbações graves em que ocorre uma associação entre o agravamento das trocas gasosas pulmonares por aumento da desigualdade entre a ventilação e a perfusão e pela subsequente fadiga muscular respiratória¹².

Estas exacerbações são maioritariamente desencadeadas pelo aumento do número de neutrófilos, no entanto dois estudos^{2,7} que tiveram por objetivo correlacionar quer os neutrófilos quer os eosinófilos nas exacerbações em doentes com DPOC, verificaram a existência de um incremento do número de ambos sendo mais pronunciado o aumento dos eosinófilos durante as exacerbações. Saetta et al² verificaram a presença de eosinófilos durante a fase

aguda da doença em 23 indivíduos constando que que os eosinófilos no sangue aumentaram 30 vezes relativamente aos valores na fase estável da doença e os neutrófilos apenas três vezes. Igualmente evidenciaram um aumento no número de eosinófilos na expetoração durante as exacerbações, que apresentaram um valor significativamente aumentado em comparação com a fase estável da doença.

Resultados sobreponíveis foram obtidos na investigação de Fujimoto et al⁷ em que incluíram 68 indivíduos com DPOC divididos em dois grupos (fase estável [n=38] e fase instável [n=30], constataram um aumento significativo do número de neutrófilos ($81,2 \pm 2,6\%$) e eosinófilos ($6,7 \pm 2,0\%$) na fase instável, relativamente à fase estável da doença, concluindo que um número elevado de eosinófilos e de neutrófilos contribui para um agravamento adicional da inflamação das vias aéreas durante as exacerbações.

Por outro lado, o estudo ECLIPSE (coorte do estudo SPIROMICS)⁹ com 359 indivíduos, relatou que a presença de neutrófilos na expetoração durante as exacerbações está fracamente associada ao declínio da função pulmonar ($r^2=0,25$ e $r^2=0,094$; $p<0,05$) entre a primeira determinação e passado um ano, com a presença de enfisema ($r^2=0,04$ e $r^2=0,09$; $p<0,05$) ou inflamação sistémica ($r^2=0,02$ e $r^2=0,02$; $p=0,016$). Relativamente aos eosinófilos, demonstraram que um nível médio de eosinófilos na expetoração de 1,3% não evidenciou associação com a presença de eosinófilos no sangue ou com exacerbações. Intuíram que um número de eosinófilos aumentado no sangue não está associado a exacerbações na DPOC, à exceção de quando são combinados com um número de eosinófilos aumentados na expetoração ou com outras características, como um histórico de exacerbações anteriores. Igualmente o estudo SPIROMICS⁹ composto por 2737 indivíduos com histórico atual ou anterior de consumo de tabaco >20 unidades/maço/ano (UMA), alocados em grupos específicos (fumadores com função pulmonar preservada [31%], GOLD - estágios 1 e 2 [41%], GOLD - estágios 3 e 4 [21%] e um grupo de controlo constituído por não fumadores, estratificados pela

percentagem média de eosinófilos no sangue [cut-off: $200/\mu\text{L}$] e na expetoração [cut-off: 1,25%]), evidenciaram que valores elevados de eosinófilos no sangue não mostraram associação com as exacerbações, mas os presentes na expetoração apresentaram uma correlação significativa.

Também Vogelmeier et al¹³ que estudaram 15364 indivíduos de uma base de dados da CPRD - *Clinical Practice Research Datalink*, Reino Unido e 139465 de uma base de dados do Optum Clinformatics, Estados Unidos da América apuraram que a presença de duas ou mais exacerbações por ano ou contagem de eosinófilos $\geq 400/\mu\text{L}$, no grupo CPRD (82,8%) e no grupo Optum (80,6%) mostraram uma maior variabilidade no número de exacerbações relativamente aos indivíduos que apresentavam valores de eosinófilos entre 300 e $400/\mu\text{L}$ concluindo assim que valores de eosinófilos $\geq 300/\mu\text{L}$ estão associados a uma maior ocorrência de exacerbações.

Kerkhof et al¹⁴ realizaram uma investigação com recurso à base de dados *Optimum Patient Care* contando com a participação de 8318 sujeitos fumadores e ex-fumadores, tendo como objetivo a avaliação de eosinófilos no sangue como um biomarcador de risco da exacerbação. Avaliaram a associação entre os níveis de eosinófilos no sangue medidos na fase estável, tendo evidenciado que um aumento do número de eosinófilos no sangue $\geq 0,45 \times 10^9/\text{L}$ está associado a uma maior taxa de ocorrência de exacerbações, podendo deste modo sugerir que a contagem elevada de eosinófilos no sangue é um preditor de risco de exacerbações na DPOC.

Resultados distintos dos anteriores, foram evidenciados em outras investigações nomeadamente a desenvolvida por Ortega et al³ que demonstraram que um elevado número de eosinófilos no sangue contribui para a diminuição do risco de exacerbações. Foram incluídos no estudo 11895 indivíduos com DPOC com uma contagem de eosinófilos no sangue $\geq 150/\mu\text{L}$ nas exacerbações, estabelecendo uma relação entre a expetoração induzida e a contagem de eosinófilos no sangue, não tendo encontrado associação entre os níveis aumentados de eosinófilos na expetoração e no sangue e a presença de

exacerbações.

Sun et al⁴ obtiveram resultados sobreponíveis ao estudo anterior realizando uma investigação que teve por objetivo avaliar a estabilidade dos eosinófilos no sangue e a sua associação com os resultados clínicos em pacientes com DPOC. Incluíram 466 indivíduos subdivididos em três grupos de acordo com a contagem de eosinófilos, classificando-os em persistentemente baixa (PL) <300 células/μL, variável (V) acima e abaixo de 300 células/μL e persistentemente alta (PH) ≥ 300 células/μL. Como resultados, o grupo PH obteve uma melhor taxa de sobrevivência em comparação com o grupo PL e no grupo V obtiveram-se taxas de sobrevivência semelhantes às do grupo PL.

Concluiu-se que os sujeitos com DPOC com eosinófilos sanguíneos persistentemente altos, tiveram uma maior taxa de sobrevivência do que aqueles com eosinófilos sanguíneos persistentemente baixos e que aqueles com eosinófilos sanguíneos variáveis tiveram taxas de sobrevivência semelhantes aos indivíduos com eosinófilos sanguíneos persistentemente baixos³.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão da literatura indica que apesar das várias investigações realizadas com o objetivo de perceber qual é o papel dos eosinófilos nas exacerbações, algumas com um número elevado de indivíduos incluídos, não parece haver um consenso entre os autores.

Embora se tenha verificado uma maior abrangência de estudos a favor dos eosinófilos terem um papel preponderante como preditores de risco de exacerbações, nomeadamente quando estes se encontram aumentados no sangue e/ou quando associados a eosinofilia na expetoração, parece que este tema carece de mais estudos de forma a perceber melhor qual o verdadeiro impacto dos eosinófilos nas exacerbações de indivíduos com DPOC.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2019. 2019 [citada 2019 09 27]. Disponível em site: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf.
2. Saha S, Brightling E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006; 1:39–47.
3. Queiroz CF, Lemos ACM, Bastos MLS. Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD: relationship with FEV 1 reversibility. *J Bras Pneumol*. 2016; 42:241–247.
4. Sun HS, Park HY, Kang D et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2018; 19:134.
5. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:335–349.
6. Ortega H, Llanos JP, Lefeuvre MH. Burden of disease associated with a COPD eosinophilic phenotype. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:2425–2433.
7. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2005; 25:640–646.
8. Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD. *Curr Drug Targets*. 2018; 19:1882–1896.
9. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL et al. Sputum or blood eosinophil association with clinical measures of COPD severity in the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017; 5:956–967.
10. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. *Prim Care*. 2016; 43:607–617.
11. Jeffery H, Wajia H, Matthew TVC. Eosinophilia and clinical outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Sci Rep*. 2017; 7:1–7.
12. MacNee W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ*. 2006; 332:1202–1204.
13. Vogelmeier CF, Kostikas K, Fang J. et al. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. *Respir Res*. 2019; 20:178.
14. Kerkhof M, Sonnappa S, Postma DS et al. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017; 50:1700761.

